

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

RISCOS E BENEFÍCIOS PARA O FETO E RECÉM-  
NASCIDO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA  
GESTAÇÃO: MISOPROSTOL E ANTIANÊMICOS

Tatiane da Silva Dal Pizzol

Tese de doutorado apresentada  
ao Programa de Pós-  
Graduação em Epidemiologia  
como requisito para obtenção  
do grau de Doutor

Orientador: Prof. Dr. Sotero Serrate Mengue

Porto Alegre, junho de 2006

**D136r** Dal Pizzol, Tatiane da Silva

Riscos e benefícios para o feto e recém-nascido de medicamentos utilizados na gestação : misoprostol e antianêmicos / Tatiane da Silva Dal Pizzol ; orient. Sotero Serrate Mengue. – 2006.

127 f. : il. .

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Gravidez 2. Uso de medicamentos 3. Recém-nascido 4.

Feto 5. Misoprostol 6. Sais de ferro 7. Resultado da gravidez I.

Mengue, Sotero Serrate II. Título

NLM: WQ 200

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Sotero Serrate Mengue, por ter me ensinado a trilhar os caminhos da pesquisa em epidemiologia com a sabedoria de um verdadeiro orientador.

À UFRGS que, por meio do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina, oportunizou uma formação acadêmica de qualidade.

Aos professores Maria Inês Schmidt, Bruce B. Duncan, Álvaro Vigo e demais professores do Programa, pelos valiosos ensinamentos em epidemiologia e estatística.

Ao professor Eloir Paulo Schenkel e aos colegas da UPF Flávio Reginatto e Miriam Knorst, pelo incentivo à realização deste doutorado.

À Lídia, Eliana, Ana Maria, Ana Helena, Roselaine e demais colegas de doutorado, pela enriquecedora troca de conhecimentos e experiências acadêmicas e profissionais.

À Graziela Heberlé, pela doce acolhida em Porto Alegre.

À Flávia Knop, pelo companheirismo e parceria nas atividades de pesquisa.

À Maria Isabel Fischer, pela amizade e apoio, em todos os momentos.

Aos meus pais, Norma e Valdecir, às irmãs Ana Paula e Daisi e ao Felipinho, pela força e carinho, fundamentais para a concretização deste projeto.

Ao Altemir, pelo amor e compreensão nos últimos 3 anos.

## APRESENTAÇÃO

Este trabalho analisa o efeito da utilização pré-natal de medicamentos no resultado da gestação, a partir dos dados sobre o uso referido e prescrito de medicamentos por gestantes participantes do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG). Foram analisados medicamentos para induzir a menstruação, com ênfase no misoprostol, e medicamentos antianêmicos, com destaque para os sais de ferro. Os desfechos analisados incluíram óbito fetal, anomalias congênitas, pré-termo e baixo peso ao nascer.

A revisão da literatura foi organizada em três partes: a primeira apresenta aspectos gerais sobre o uso de medicamentos durante a gestação; a segunda aborda a questão do uso de misoprostol como abortivo no Brasil e as evidências disponíveis sobre seu potencial teratogênico; a terceira sintetiza as evidências sobre a efetividade dos sais de ferro na profilaxia e tratamento da anemia gestacional.

Os resultados são apresentados na forma de três artigos originais. O primeiro artigo mostra uma revisão sistemática de estudos de caso-controle sobre o efeito teratogênico do misoprostol. O segundo artigo descreve o efeito do misoprostol e outras substâncias abortivas no resultado da gestação, a partir dos dados de gestantes participantes do EBDG. O último artigo engloba os efeitos do uso referido e prescrito de sais de ferro no resultado da gestação.

O capítulo “considerações finais” discute aspectos gerais relacionados com os principais resultados e com o processo de investigação conduzido ao longo deste trabalho.

Os anexos contêm o projeto de pesquisa que deu origem ao presente trabalho e o termo de compromisso para utilização de dados secundários.

## RESUMO

Foi investigada a associação entre a utilização pré-natal de medicamentos com finalidade profilática, terapêutica e não-terapêutica e desfechos adversos da gravidez. Foram analisadas as evidências sobre o potencial teratogênico do misoprostol, por meio de revisão sistemática e metanálise de estudos de caso-controle. A partir da base de dados do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), uma coorte multicêntrica de gestantes atendidas pelo Sistema Único de Saúde em seis capitais brasileiras, foi analisada a associação entre o uso referido de medicamentos para induzir a menstruação e desfechos adversos perinatais, incluindo anomalias congênitas, morte intra-uterina e nascimento pré-termo. O uso referido e prescrito de sais de ferro, isolado ou associado a vitaminas, foi analisado quanto aos riscos e benefícios da utilização profilática ou terapêutica em relação a nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer.

Quatro estudos envolvendo 4899 casos de anomalias congênitas e 5742 controles foram incluídos na revisão sistemática de acordo com os critérios de seleção. Nenhum estudo analisou outros efeitos adversos do misoprostol no resultado da gestação. Foi estimado um risco aumentado de anomalia congênita associada ao uso de misoprostol para qualquer defeito congênito (RC= 3,56; IC 95% 0,98 – 12,98), seqüência de Moebius (RC= 25,31; IC 95% 11,11 – 57,66) e redução transversa de membros (RC=11,86; IC 95% 4,86 – 28,90).

Entre as 4856 gestantes estudadas a partir da base de dados do EBDG, 707 (14,6%) relataram o uso de substâncias para induzir a menstruação, das quais as mais citadas foram chás, hormônios sexuais e misoprostol. Foi verificada associação positiva entre misoprostol e anomalias congênitas ajustado para centro de realização da pesquisa (RC 2,64; IC 95% 1,03 – 6,75). Foi detectada associação positiva entre o uso de hormônios sexuais e anomalias congênitas (RC 2,24; IC 95% 1,06 – 4,74), independente do centro de realização da pesquisa. Para os desfechos morte intra-uterina e nascimento pré-termo, não foi verificada qualquer associação com o uso de misoprostol, hormônios sexuais ou chás.

Entre as 3865 gestantes estudadas quanto ao uso de sais de ferro durante a gestação, 805 (20,8%) referiram o uso de sais de ferro isolado e 1136 (29,4%) ferro associado a vitaminas. O uso prescrito de sais de ferro isolado foi verificado para 1973 gestantes (51,0%) e de ferro

associado a vitaminas prescrito para 890 (23%). A prevalência de anemia foi de 31,3%. Entre as gestantes anêmicas, 70,9% utilizavam sais de ferro e entre as não-anêmicas, o percentual foi de 51,5%. Após ajustamento para potenciais confundidores, o uso prescrito de sais de ferro isolado apresentou associação negativa para nascimento pré-termo em gestantes anêmicas (RC 0,57 IC 95% 0,40 – 0,80) mas não em gestantes não-anêmicas. Para as demais exposições analisadas, não foi verificado qualquer associação. Não foi detectada associação entre o uso de sais de ferro e/ou vitaminas e baixo peso ao nascer.

Os resultados apresentados indicam que o uso de misoprostol em gestações que não se perdem está associado a um maior risco de anomalias congênitas, em geral, e de Sequência de Moebius e redução transversa de membros, em particular. O uso terapêutico de sais de ferro em gestantes anêmicas mostrou associação negativa para nascimento pré-termo. Entretanto, o uso de sais de ferro em gestantes não anêmicas não mostrou relação com os desfechos analisados.

**Palavras-chave:** gestação, uso de medicamentos, misoprostol, sais de ferro, resultado da gravidez

## ABSTRACT

The association between prenatal use of medications for therapeutic, non-therapeutic and prophylactic purposes and adverse outcomes from pregnancy was investigated. The evidence regarding the teratogenic potential of misoprostol was analyzed by means of a systematic review and meta-analysis of case-control studies. From the database of the Brazilian Study on Gestational Diabetes, a multicenter cohort of pregnant women attended by the Brazilian National Health System (SUS) in six Brazilian state capitals, the association between reported use of medications for inducing menstruation and adverse perinatal outcomes, including congenital anomalies, intra-uterine death and pre-term birth, was analyzed. Reported prescribed use of iron salts on their own or in association with vitamins was analyzed with regard to the risks and benefits from prophylactic or therapeutic use, in relation to prematurity and low birth weight.

Four studies involving 4899 cases of congenital anomalies and 5742 controls were included in systematic review in accordance with the selection criteria. None of the studies analyzed other adverse effects from misoprostol on the outcome from gestation. Increased risks of congenital anomalies related to misoprostol use were found for any congenital defect (OR = 3.56; 95% CI: 0.98 – 12.98), Möbius sequence (OR = 25.31; 95% CI: 11.11 – 57.66) and terminal transverse limb defects (OR = 11.86; 95% CI: 4.86 – 28.90).

Among the 4856 pregnant women studied from the database of the Brazilian Study on Gestational Diabetes, 707 (14.6%) reported that they had used substances for inducing menstruation, among which teas, sexual hormones and misoprostol were the ones most cited. A positive association was found between misoprostol and congenital abnormalities (OR: 2.64; 95% CI: 1.03-6.75), after adjusting the model for the center where the survey was conducted. A positive association was detected between the use of sexual hormones and congenital abnormalities (OR: 2.24; 95% CI: 1.06-4.74), independent of the center when the survey was conducted. For the outcomes of intra-uterine death and prematurity, no association with misoprostol use, hormones or teas was found.

Among the 3865 pregnant women studied with regard to the use of iron salts during the gestation, 805 (20.8%) reported that they had used iron salts on their own and 1136 (29.4%) in association with vitamins. Prescribed use of iron salts on their own was verified for 1973

pregnant women (51.0%) and prescribed use of iron in association with prescribed vitamins for 890 (23.0%). The prevalence of anemia was 31.3%. Among the anemic pregnant women, 70.9% were using iron salts and this percentage was 51.5% among the non-anemic women. After adjusting for potential confounding factors, prescribed use of iron salts on their own presented a negative association for pre-term birth among anemic pregnant women (OR: 0.57; 95% CI: 0.40-0.80), but not among non-anemic pregnant women. No associations were found for the other exposures analyzed. No association was detected between the use of iron salts and/or vitamins and low birth weight.

The results presented indicate that misoprostol use in pregnancies that are not terminated is associated with greater risk of congenital anomalies in general, and Möbius sequence and terminal transverse limb defects in particular. The therapeutic use of iron salts among anemic pregnant women showed a negative association with pre-term birth. However, the use of iron salts among non-anemic pregnant women did not show any correlation with the outcomes analyzed.

**Key words:** gestation, use of medications, misoprostol, iron salts, pregnancy outcome

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADER	Australian Drug Evaluation Committee
AFRT	Archivio del Fatori di Rischio Teratogeno
ANVISA:	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EBDG:	Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional
FASS	Farmaceutiska Specialiteter i Sverige
FDA	Food and Drug Administration
Hb:	Hemoglobina
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
NOS	Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale
OMS:	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
RC:	Razão de chances
SUS:	Sistema Único de Saúde
VCM:	Volume corpuscular médio

## LISTA DE TABELAS

### Revisão da Literatura

Tabela 1: Relatos de casos de anomalias congênitas em crianças expostas ao misoprostol durante o primeiro trimestre de gravidez .....	26
---	----

### Artigo 1

Table 1: Characteristics and assessment of quality of studies.....	58
--	----

Table 2: Odds ratio (OR) for congenital anomalies associated with exposure to misoprostol for individual studies reviewed.....	59
--	----

### Artigo 2

Tabela 1: Características sócio-demográficas das 4856 gestantes estudadas nas seis capitais brasileiras. Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. 1991-1995.....	74
--	----

Tabela 2: Produtos utilizados para induzir a menstruação. Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. 1991-1995 (n=4856).....	75
--	----

Tabela 3: Razão de chances (RC) não ajustada e ajustada para anomalia congênita. Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. 1991-1995.....	76
--	----

Tabela 4: Razão de chances (RC) não ajustada e ajustada para morte intra-uterina. Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. 1991-1995.....	77
---	----

Tabela 5: Razão de chances (RC) não ajustada e ajustada para nascimento pré-termo. Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. 1991-1995.....	78
--	----

### Artigo 3

Tabela 1: Fatores de risco para nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer.....	93
--	----

Tabela 2: Características sócio-demográficas e clínicas das 3865 gestantes, de acordo com os índices de hemoglobina. EBDG. 1991 – 1995.....	94
---	----

Tabela 3: Uso de sais de ferro e multivitaminas, de acordo com a prevalência de anemia. EBDG. 1991 – 1995.....	95
--	----

Tabela 4: Razão de chances (RC) não ajustada e ajustada para nascimento pré-termo, de acordo com o nível sérico de hemoglobina. EBDG. 1991 – 1995.....	96
--	----

Tabela 5: Razão de chances (RC) não ajustada e ajustada para baixo peso ao nascer, de acordo com o nível sérico de hemoglobina. EBDG. 1991 – 1995.....	97
--	----

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	13
1 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
1.1 Uso de Medicamentos na Gestação.....	18
1.2 Medicamentos para Induzir a Menstruação.....	21
1.2.1 Introdução.....	21
1.2.2 O Aborto no Brasil.....	22
1.2.3 Misoprostol.....	24
1.2.4 Eficácia e Segurança do Misoprostol.....	25
1.3 Medicamentos Antianêmicos.....	28
1.3.1 Anemia Gestacional.....	28
1.3.2 Diagnóstico Laboratorial.....	29
1.3.3 Prevalência de Anemia Gestacional.....	30
1.3.4 Conseqüências da Anemia para o Feto e Recém-Nascido.....	30
1.3.5 Profilaxia e Tratamento da Anemia Gestacional.....	31
1.4 Referências Bibliográficas.....	35
2 OBJETIVOS.....	43
3 ARTIGOS.....	44
3.1 Prenatal Exposure to Misoprostol and Congenital Anomalies: Systematic Review and Meta-analysis.....	45
3.2 Exposição ao Misoprostol e Hormônios Durante a Gravidez e Risco de Anomalia Congênita e Outros Evento Adversos Perinatais.....	63
3.3 Exposição a Sais de Ferro Durante a Gravidez e Risco de Nascimento Pré-termo e Baixo Peso ao Nascer: um Estudo de Coorte Multicêntrico.....	79
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	98
5 ANEXOS.....	105
Anexo A – Projeto de Pesquisa.....	106
Anexo B – Termo de Compromisso.....	126

RISCOS E BENEFÍCIOS PARA O FETO E RECÉM-  
NASCIDO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA  
GESTAÇÃO: MISOPROSTOL E ANTIANÊMICOS

Tatiane da Silva Dal Pizzol

## INTRODUÇÃO

A utilização de medicamentos durante a gestação é um fenômeno muito comum, descrito em estudos epidemiológicos realizados em vários países do mundo. Embora a frequência varie muito de um estudo para outro, decorrentes das diferentes metodologias utilizadas, dos serviços de atenção à saúde, problemas de saúde pública e diversidades culturais, entre outros fatores, estima-se que um a dois terços de todas as gestantes irão utilizar ao menos um medicamento durante a gravidez (1).

De modo geral, tanto os benefícios quanto os riscos decorrentes da utilização de medicamentos na gestação podem ser agrupados em três tipos de uso: uso profilático, uso terapêutico e uso não-terapêutico. Entre os usos profiláticos de medicamentos na gestação, o mais conhecido é a suplementação de ácido fólico no período periconcepcional e de sais de ferro na segunda metade da gravidez. Compõe o uso terapêutico o tratamento sintomático de distúrbios agudos, grande parte relacionados à própria gestação, e o tratamento de doenças crônicas, tais como diabetes e distúrbios hipertensivos, algumas pré-existentes, outras não. Finalmente, o uso não-terapêutico inclui as formas de uso diversas daqueles para os quais o medicamento foi registrado, tais como o uso de medicamentos para diagnóstico da gravidez ou tentativa de aborto e o uso abusivo de medicamentos psicotrópicos e entorpecentes.

Em contraposição às evidências que apontam para a alta prevalência de uso de medicamentos na gravidez, existe a recomendação geral de evitar o uso durante o período gestacional. Essa recomendação é conflitante com a intervenção profilática ou a prescrição de uma série de medicamentos envolvidos no tratamento de sintomas característicos da gestação. Reflete, em grande parte, o comportamento adotado por profissionais da saúde e indústria

farmacêutica de resguardar-se das possíveis conseqüências indesejáveis do uso pré-natal de medicamentos. A conhecida tragédia da talidomida vivenciada no passado, em que milhares de casos de focomelia foram registrados após o uso do hipnótico, tornou-se emblemática do medo vinculado ao uso de medicamentos durante a gravidez.

Com o objetivo de orientar os prescritores na escolha dos medicamentos mais seguros na gravidez, sistemas de classificação dos medicamentos segundo o risco para a gestação têm sido propostos, entre os quais o mais difundido é o sistema da agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA). Esta classificação baseia-se na existência de estudos em humanos e animais para incluir os medicamentos em uma das suas cinco categorias de risco para a gestação, variando da categoria A, designada para aqueles medicamentos considerados seguros durante a gravidez, à categoria X, para os medicamentos contra-indicados na gravidez devido à comprovada teratogenicidade no ser humano (2). Embora a proposta seja importante, apresenta assertivas ambíguas que dificultam a sua interpretação e utilização. Além disso, as alterações na classificação dos medicamentos não ocorrem com a frequência necessária, à medida que novas evidências são publicadas (3).

Os estudos que permitem avaliar a segurança de medicamentos podem ser agrupados, genericamente, em estudos pré e pós-comercialização. A aprovação nos ensaios pré-clínicos e clínicos, que compõem a fase pré-comercialização, habilita o medicamento para ser comercializado. Entretanto, as limitações metodológicas próprias dos estudos pré-comercialização dificultam a avaliação da segurança dos medicamentos utilizados durante a gestação. Os resultados dos estudos toxicológicos desenvolvidos em modelos animais não são facilmente extrapoláveis para os seres humanos, principalmente quanto à teratogenicidade do agente farmacológico, mesmo em espécies mamíferas. Dessa forma, a utilização desses resultados pode ocasionar sérios problemas, quando não corresponderem ao efeito real no ser humano. Um dos problemas e, via de regra, o mais temido, é não demonstrar os riscos de um medicamento quando, de fato, eles existem. O outro problema é sugerir riscos que não existem, impossibilitando o uso de um medicamento potencialmente útil para determinada patologia e que pode, algumas vezes, ser a única alternativa farmacológica disponível.

Por motivos éticos relacionados com o princípio da não-maleficência, as gestantes, assim como crianças, pacientes com idade muito avançada e outros indivíduos de alto risco são excluídos ou estão sub-representados nos ensaios clínicos fase I, II e III. Incluindo um número

reduzido de pacientes, os quais recebem rigoroso acompanhamento, podem diferir muito das condições clínicas usuais. Dessa forma, é possível concluir que os estudos exigidos para o registro e comercialização de um novo medicamento resultam em informação insuficiente sobre os riscos à saúde do feto.

Diante da escassez de dados sobre a segurança e efetividade dos medicamentos advindos dos estudos citados, os estudos epidemiológicos pós-comercialização são, normalmente, imprescindíveis para a geração de conhecimento nessa área. A incorporação dos métodos epidemiológicos para estudar os efeitos, tanto benéficos quanto adversos, e a utilização dos medicamentos na população, tem sido definida por alguns autores como uma nova disciplina, denominada farmacoepidemiologia (4). A investigação farmacoepidemiológica representa a possibilidade de preencher as lacunas deixadas pelos estudos pré-clínicos e clínicos, estudando os medicamentos em situações reais de uso em dezenas ou milhares de pessoas.

Relatos de casos e séries de casos constituem uma abordagem inicial importante para levantar hipóteses sobre potenciais riscos teratogênicos de medicamentos, embora limitados metodologicamente. Se um medicamento é utilizado por um grande contingente de mulheres, um número reduzido de casos pode simplesmente refletir a ocorrência espontânea da doença na população em geral. Por outro lado, se um medicamento é utilizado por um número pequeno de gestantes ou causa uma anomalia rara, um pequeno número de casos pode ser suficiente para estabelecer uma associação forte. As propriedades teratogênicas do dietilestilbestrol, talidomida, varfarina e isotretinoína, por exemplo, foram descobertas a partir de relatos de casos (3).

Entre os delineamentos utilizados em pesquisa epidemiológica para avaliar a segurança e efetividade de medicamentos, destacam-se os estudos de caso-controle e os estudos de coorte. Os estudos de caso-controle são comparativamente mais econômicos e rápidos que os estudos de coorte, sendo normalmente possível obter o número de casos necessários com poder estatístico para avaliar os riscos de um medicamento durante a gravidez. No entanto, a informação coletada retrospectivamente é particularmente suscetível a viés de memória. Além disso, controles saudáveis e o conhecimento da condição de caso ou controle pelo entrevistador são fontes potenciais de viés (5).

Os estudos de coorte são particularmente úteis no estudo de múltiplos desfechos relacionados a exposições relativamente incomuns como, por exemplo, a medicamentos recém-lançados no mercado (6). Permitem o estabelecimento da relação temporal entre a exposição ao

medicamento e a idade gestacional, além da coleta de um número maior e mais confiável de informações sobre a exposição, fatores de confusão e desfechos de interesse. Entretanto, são mais dispendiosos e demorados que os estudos de caso-controle; além disso, estão sujeitos à perda de seguimento e à obtenção de um número pequeno de casos quando o desfecho é raro (5).

Nos últimos anos, vem sendo observado interesse crescente pela análise de dados secundários como alternativa ou complemento importante para os estudos de caso-controle e de coorte tradicionais (7). Tais estudos partem de dados existentes para investigar questões de pesquisa diversas daquelas para as quais os dados foram originalmente coletados. Estudos de coorte multicêntricos, com amostras grandes, e bases de dados formadas com propósitos variados por organizações governamentais ou não-governamentais podem conter informações valiosas sobre o uso de medicamentos na gestação e no parto. Embora a qualidade e o detalhamento dos dados obtidos para a questão de pesquisa original podem não estar suficientemente adequados para questões estabelecidas posteriormente, esse tipo de abordagem chama a atenção por ser econômico tanto em relação aos recursos necessários quanto ao tempo gasto para a sua execução. Na Hungria, por exemplo, as bases de dados populacionais *Hungarian Congenital Abnormality Registry* (8) e *National Birth Registry* vêm contribuindo para o esclarecimento dos efeitos teratogênicos e de outros efeitos adversos no resultado da gestação de medicamentos pertencentes a várias classes terapêuticas.

Reunindo condições de viabilidade técnica e econômica para a investigação de questões de pesquisa relacionadas com o uso de medicamentos por gestantes brasileiras, o presente trabalho propõe-se a analisar os riscos e benefícios do uso de medicamentos com finalidade profilática, terapêutica e não-terapêutica para o feto e recém-nascido, baseado em dados do EBDG, um estudo de coorte que teve como objetivo geral estudar o diabetes gestacional em mulheres que fizeram o pré-natal em instituições de saúde vinculadas ao SUS. A escolha dos medicamentos para análise – medicamentos para induzir a menstruação e antianêmicos - levou em consideração a relevância das questões de pesquisa para a Saúde Pública, o estado da arte na época da elaboração do projeto e a disponibilidade dos dados mínimos necessários para a análise, disponíveis na base de dados do EBDG.

O EBDG foi composto por 3 fases:

Fase I: arrolamento das gestantes, ocasião em que a gestante era entrevistada e realizadas medidas antropométricas e teste de tolerância à glicose;

Fase II: acompanhamento da gravidez, com o registro de sua evolução, dos problemas ocorridos, dos medicamentos prescritos e dos exames laboratoriais realizados;

Fase III: registro dos dados da mãe e do recém-nascido referentes ao parto e até a alta de ambos.

Para o presente trabalho, foram criados bancos de dados contendo informações extraídas das fases I, II e III. Foram obtidas da fase I variáveis referentes às características sócio-demográficas das mulheres, história obstétrica, uso de álcool, hábito de fumar e uso referido de medicamentos em três situações: a) uso de medicamentos para “vir a menstruação”; b) uso de medicamentos “antes de saber que estava grávida”; c) uso de medicamentos durante a gravidez. Da fase II foram obtidas variáveis sobre medicamentos prescritos e exames bioquímicos realizados. Finalmente, dados sobre o tipo de parto, hemorragia anteparto, morte fetal, idade gestacional ao nascimento, presença de anomalias congênitas, sexo e peso do recém-nascido foram extraídas da fase III.

# 1 REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 Uso de Medicamentos na Gestação

O uso de medicamentos durante a gravidez exige precauções quanto à escolha do fármaco e dosagem apropriada devido às mudanças fisiológicas da unidade materno-feto-placentária, acarretando variações nos processos de absorção, distribuição e eliminação de medicamentos (1). Entretanto, o principal foco da atenção em relação ao uso de medicamentos na gestação diz respeito a interferência na formação, crescimento e desenvolvimento do embrião e do feto, com destaque para os efeitos teratogênicos.

Os defeitos congênitos podem ocorrer em 3 a 5% de todos os nascimentos, e estão relacionados a defeitos estruturais, anatômicos, metabólicos ou funcionais (9,10). As causas são desconhecidas para a maioria das anomalias, fatores genéticos são responsáveis por aproximadamente 25% dos casos e fatores externos ou ambientais, por 10%. Entre os fatores externos, as drogas e os medicamentos determinam cerca de 1% de todos os defeitos congênitos de etiologia conhecida (10).

A avaliação inicial do risco teratogênico de um medicamento ocorre em modelos animais, cujos resultados, embora indispensáveis, não são facilmente extrapoláveis para os humanos pelas especificidades das espécies animais utilizadas nos estudos de toxicologia reprodutiva (3,11). Dessa forma, apenas a experiência com o uso do medicamento em mulheres grávidas permite um julgamento adequado sobre o seu potencial teratogênico (10).

Considerando que as gestantes são excluídas da maioria dos ensaios clínicos, por razões éticas, a avaliação da teratogenicidade dos medicamentos nos estudos pré-comercialização é limitada (12). Estudos epidemiológicos, principalmente estudos de coorte e caso-controle, têm sido uma alternativa importante não apenas na avaliação do risco teratogênico, mas também no estabelecimento da efetividade do medicamento utilizado em condições clínicas usuais, em populações específicas (13).

O período entre a concepção e o diagnóstico de gravidez, por sua vez, pode estender-se por mais de um mês, aumentando o risco de uso inadvertido de medicamentos com potencial teratogênico. Esta situação pode ser agravada quando a gravidez não é planejada ou por condições socioeconômicas e culturais da gestante, que podem retardar em até vários meses sua primeira consulta pré-natal. Victora e Barros (14) estimaram que, no ano de 1996, 13,2% das mães brasileiras não fizeram pré-natal, variando de 4,9% na Região Sul a 25,2% na Região Nordeste. Das que fizeram pré-natal, cerca de dois terços (66%) fizeram sua primeira consulta pré-natal no primeiro trimestre, variando de 79,7% no Sul a 51,9 % no Nordeste.

Alguns autores advertem que tão importante quanto ter precaução no uso de medicamentos durante a gravidez é ter parcimônia na aplicação da recomendação geral de não usar medicamentos durante o primeiro trimestre de gestação, quando o não uso pode privar a gestante de um tratamento efetivo e necessário (11,15,16). Em determinadas situações, a gestante pode ter uma condição de saúde que requer tratamento contínuo, tais como hipertensão, diabetes, asma, depressão grave e epilepsia, ou pode desenvolver distúrbios agudos induzidos ou não pela gestação, como náuseas, vômitos, doenças infecciosas respiratórias ou genitais, entre outros (3,5). O uso de medicamentos nessas situações comumente não pode ser evitado, sendo importante escolher o tratamento mais efetivo para a mãe e o feto.

Cabe salientar que os benefícios do uso de medicamentos durante a gestação não estão restritos ao restabelecimento da saúde materna, estendendo-se também ao feto. O tratamento efetivo de doenças infecciosas do trato geniturinário, por exemplo, pode reduzir significativamente a prevalência de nascimento pré-termo, condição que aumenta o risco de morbimortalidade perinatal (17).

Face à problemática relacionada ao uso de medicamentos na gestação, estudos epidemiológicos têm mostrado que o consumo sob prescrição médica ou por automedicação é um

fenômeno muito comum (18). No Brasil, estudos retrospectivos sobre a prevalência de uso de medicamentos em gestantes atendidas em hospitais paulistas verificaram que o uso de pelo menos um medicamento foi citado por 94,6% e 97,6% das gestantes atendidas em Campinas e São Paulo, respectivamente (19,20).

A partir dos dados do EBDG, apresentado anteriormente, Mengue et al. (21) verificaram que o uso de pelo menos um medicamento foi declarado por 82,9% das gestantes. Por meio de um questionário estruturado, foi utilizada uma pergunta uso-orientada acerca do uso de medicamentos durante a gravidez para dor, cólica, enjôo, vômito, tosse, corrimento e infecção, seguida de uma opção aberta para outros usos e de uma pergunta medicamento-orientada para vitaminas, ferro e flúor. Os medicamentos citados por um maior número de gestantes foram as associações de vitaminas e/ou antianêmicos (57,2%), seguido dos medicamentos que atuam sobre o aparelho digestivo (31,3%) e dos analgésicos/antiinflamatórios (22,2%).

O uso de medicamentos na gravidez pode ser agrupado em profilático, terapêutico e não-terapêutico. Entre os usos profiláticos, o mais difundido é a suplementação de sais minerais e vitaminas. O uso de ácido fólico no período periconcepcional é preconizado para a prevenção de defeitos do tubo neural. O sulfato ferroso, por sua vez, tem sido recomendado na segunda metade da gravidez para a prevenção da anemia, desordem muito comum entre as gestantes e agravada em países com deficiências nutricionais importantes (22).

Compõe o uso terapêutico o tratamento de distúrbios agudos ou crônicos, relacionados ou não à gestação. A título de exemplo, cabe citar o uso eventual de medicamentos sintomáticos, tais como antieméticos no primeiro trimestre da gestação, e medicamentos para tratamento de complicações associadas à gestação, como pré-eclâmpsia, eclâmpsia e diabetes gestacional. Além disso, doenças pré-existentes como hipertensão arterial sistêmica, diabetes e epilepsia exigem, normalmente, manutenção do controle farmacológico em curso no período anterior à gestação.

O uso não-terapêutico é definido neste trabalho como o emprego de medicamentos com indicações diversas daquelas estabelecidas pelo fabricante ou com finalidades abusivas, tais como o uso de medicamentos com efeito estimulante ou depressor do sistema nervoso central e de medicamentos para diagnóstico ou interrupção da gravidez.

Nas próximas seções serão abordadas questões relacionadas com a segurança de medicamentos utilizados com fins não-terapêuticos para a indução da menstruação e com a

efetividade de medicamentos na anemia gestacional, utilizados em condições profiláticas ou terapêuticas.

## **1.2 Medicamentos para Induzir a Menstruação**

### **1.2.1 Introdução**

O uso de medicamentos e outros produtos com ação farmacológica para induzir a menstruação têm sido associado ao diagnóstico de gravidez ou à regularização do ciclo menstrual. Entre os medicamentos utilizados, progestágenos isolados ou combinados a estrógenos tornaram-se populares, especialmente na década de 70, para o uso intencional em “fazer baixar a menstruação”. Entretanto, o principal motivo relacionado a essa prática é, provavelmente, provocar o aborto, principalmente em países onde é proibido, como é o caso do Brasil (23,24).

O misoprostol foi introduzido no Brasil em 1986, licenciado para o tratamento de úlcera péptica. Porém, tornou-se rapidamente popular pelo seu potencial abortivo, mencionado na bula do produto. Estudo realizado em Fortaleza sobre a venda de abortivos em 103 farmácias revelou que na maioria dos estabelecimentos visitados foi recomendado o uso de misoprostol para sangramento uterino ou indução do aborto (25,26).

Estudos posteriores confirmaram a suspeita do largo uso do medicamento entre as mulheres brasileiras. Costa e Vessey (27) entrevistaram 1603 mulheres admitidas em sete hospitais públicos do Rio de Janeiro com complicações relacionadas ao aborto, das quais 803 foram classificadas como casos de aborto induzido. O misoprostol, isolado ou em combinação com outro método foi citado por 57% das mulheres como o método utilizado na tentativa de aborto. Outros medicamentos de uso oral com composição não identificada foram citados por 13% das mulheres, plantas medicinais usadas na forma de chás por 11% e injeções intramusculares por 9%. Pesquisas semelhantes realizadas em Fortaleza, Ceará, revelaram percentuais de uso do misoprostol ainda maiores entre mulheres admitidas em maternidades com

diagnóstico de aborto (28,29). Em um dos estudos (28), o percentual de uso declarado do misoprostol foi de 75% entre os 593 casos de aborto provocado. No outro estudo (29), o uso de misoprostol foi relatado por 66% de um total de 2074 mulheres com diagnóstico de aborto provocado. Em Florianópolis, Santa Catarina, Fonseca et al. (30) verificaram que entre 141 casos de aborto induzido atendidos na emergência de uma maternidade, 50,4% foram provocados pelo uso isolado de misoprostol.

Por meio de uma questão uso-orientada dirigida às gestantes participantes do EBDG, na primeira fase da coorte, o uso de algum tipo de produto para “vir a menstruação” foi reportado por 14% das gestantes entrevistadas, sendo que os chás foram citados por um maior número de gestantes, seguido dos estrógenos e progestágenos e do misoprostol. O uso desses produtos apresentou forte associação com gravidez não-planejada, ausência de cônjuge e história de aborto induzido (24).

### **1.2.2 O Aborto no Brasil**

Como na maioria dos países da América Latina, o aborto no Brasil é permitido legalmente somente em casos de estupro ou de risco de vida para a mulher. Embora interrupções da gestação em casos de anencefalia e outros defeitos congênitos graves incompatíveis com a vida venham ocorrendo por meio de decisões judiciais, a interrupção da gravidez devido ao diagnóstico de graves defeitos congênitos ou à gravidez indesejada são condenados por diversos segmentos da sociedade brasileira.

O aborto provocado é uma das principais causas de mortalidade materna (31,32). A OMS estima que ocorram, no mundo, 14 abortos inseguros para cada 100 nascimentos. Para a América do Sul, a estimativa de incidência aumenta para 39 abortos inseguros (33). De acordo com a OMS, aborto inseguro é definido como o procedimento de interrupção de uma gravidez indesejada feito por pessoas sem as habilidades necessárias e/ou realizado sem as mínimas condições médicas (34).

No Brasil, dados sobre mortalidade em mulheres, provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade, do DATASUS, revelam que o coeficiente de mortalidade por aborto induzido sem indicação legalmente admitida foi de 5,17 por 1.000.000 de mulheres de 10 a 54 anos, em 1980, e de 1,94 por 1.000.000, em 1995. Apesar do importante decréscimo observado nesse período e atribuído, pelo menos parcialmente, ao emprego do misoprostol que substituiu práticas abortivas invasivas com grande risco para a saúde da mulher, os coeficientes de mortalidade por aborto ilegal são bem maiores do que os observados conjuntamente para aborto retido, espontâneo e induzido com indicação legalmente admitida (0,41 por 1.000.000 em 1980 e 0,52 por 1.000.0000, em 1995) (31). Deve-se ainda levar em consideração que a condição de ilegalidade do aborto no Brasil leva a um importante grau de sub-registro, independente do método abortivo utilizado (31). O aborto como uma causa específica de morte relacionada à gravidez é às vezes mascarado entre as infecções ou hemorragias, ou entre os óbitos por causa mal definida (35).

Enquanto o debate acerca da legalização total do aborto no Brasil continua dividindo opiniões, é importante destacar que uma parcela de pesquisadores, médicos e organizações não-governamentais formadas por mulheres tem advogado que a morbidade e mortalidade relacionadas ao aborto poderiam diminuir com a adoção de métodos farmacológicos de indução do aborto, entre os quais figura o misoprostol. Em um estudo de coorte com 1840 mulheres tratadas para complicações do aborto em Pernambuco, entre 1988 e 1992, Faúndes et al. (36) investigaram a associação entre o uso de misoprostol e a incidência de complicações sépticas pós-aborto. Os achados revelaram que mulheres que utilizaram misoprostol tiveram 12 vezes menos infecções genitais que mulheres que utilizaram outros métodos abortivos, como sonda uterina, curetagem e outros produtos abortivos. O estudo revelou ainda que mulheres que utilizaram o misoprostol tiveram 18 vezes menos infecções graves (abscesso ovariano ou tubário ou septicemia) que mulheres que utilizaram outros métodos abortivos (36).

### 1.2.3 Misoprostol

O misoprostol é uma prostaglandina sintética, análoga à prostaglandina E<sub>1</sub>, ativa por via oral e eficaz na prevenção e tratamento de úlcera péptica causada por inibidores da prostaglandina sintetase (37). Entretanto, tem mostrado maior aplicação em ginecologia e obstetrícia, devido aos seus efeitos uterotônicos. A efetividade em abortos eletivos, indução do parto, evacuação do útero pós-morte fetal, hemorragia pós-parto e maturação cervical tem sido muito investigada, particularmente em países onde o aborto é legalizado (37,38).

O misoprostol foi introduzido no Brasil em 1986 pelo laboratório Searle, com o nome comercial de Cytotec<sup>®</sup>. Embora licenciado para o tratamento de úlcera gástrica e duodenal, logo ganhou popularidade como abortifaciente. Em 1993, dois estudos publicados no mesmo volume da revista *The Lancet* revelaram ao mundo o uso elevado do medicamento no Brasil para a indução do aborto (27,28).

O produto foi comercializado sem restrições nos balcões das farmácias e drogarias até julho de 1991, quando o Ministério da Saúde proibiu a venda sem apresentação e retenção da prescrição médica (39). Apesar dos esforços para limitar o uso de misoprostol, estudos conduzidos em Fortaleza e Florianópolis entre 1992 e 1994 mostraram que o uso declarado do produto em tentativas de aborto continuava elevado (30,40). Cabe salientar que as estimativas de uso do misoprostol verificadas nos estudos citados devem estar, possivelmente, subestimadas pelo viés de informação introduzido pelas mulheres, dada a condição ilegal do aborto no Brasil, e aos aspectos morais e religiosos envolvidos.

Atualmente, a Portaria nº 344, publicada pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, em vigor desde 1998, estabelece que a compra e uso do misoprostol seja restrita aos estabelecimentos hospitalares cadastrados junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Entretanto, veículos de comunicação de massa têm denunciado a venda clandestina do produto em farmácias e drogarias, no comércio ambulante e até mesmo pela Internet.

#### 1.2.4 Eficácia e Segurança do Misoprostol

O risco à saúde materna não é o único problema associado ao uso indiscriminado de substâncias abortivas. Ensaio clínico controlado demonstram que a falha abortiva com o uso de misoprostol em abortos médicos pode ultrapassar 10%, exigindo o emprego de método abortivo adicional para consumação do procedimento (38). Nos ensaios clínicos que investigaram a eficácia do misoprostol utilizado isoladamente para indução do aborto no primeiro trimestre de gestação, foram testados diferentes esquemas posológicos, sendo que a dose máxima total variou de 800 µg a 2400 µg, administrada por via vaginal (41). Considerando que existem alternativas terapêuticas mais efetivas que incluem combinações com mifepristona, metrotexato ou tamoxifeno, conforme verificado em revisão sistemática de ensaios clínicos controlados (42), o uso isolado de misoprostol não tem sido recomendado para indução do aborto médico no primeiro trimestre de gestação (38). Se sob condições controladas proporcionadas pelos ensaios clínicos, o uso de misoprostol apresenta taxas de falha abortiva indesejáveis, nas situações em que o aborto ilegal é comumente realizado, sem assistência médica adequada e com emprego de doses inadequadas, o misoprostol pode não interromper a gestação, gerando ansiedade quanto ao risco para o feto.

O risco de anomalias congênitas e de outros desfechos adversos da gravidez, associado à exposição ao misoprostol, ainda não estão adequadamente estabelecidos. Nos últimos 15 anos, relatos de casos publicados na literatura sugerem um possível efeito teratogênico do misoprostol, particularmente, a Seqüência de Moebius. A seqüência consiste de paralisia parcial ou completa do nervo facial, frequentemente associada à paralisia de outros pares cranianos e manifestada por anomalias de estruturas orofaciais, tais como face “em máscara”, estrabismo convergente, paralisia e hipoplasia da língua, e também defeitos de membros (pé equinovaro uni ou bilateral, sindactilia, braquidactilia) (43).

Outras anomalias como artrogripose e redução transversa de membros também têm sido associadas à exposição pré-natal ao misoprostol. A tabela 1 sumariza as principais características dos casos de anomalias congênitas publicados no período de 1991 a 2003. Em todos os casos, o uso do misoprostol ocorreu no primeiro trimestre de gestação.

**Tabela 1:** Relatos de casos de anomalias congênitas em crianças expostas ao misoprostol durante o primeiro trimestre de gestação.

Ano	Autor (ref)	Local	Casos	Misoprostol		Anomalias Congênicas
				Dose, em µg	Via de administração	
1991	Fonseca (44)	CE, Brasil	5	400 – 600	oral e/ou vaginal	defeitos na parte frontal e/ou temporal do crânio
1993	Fonseca (45)	CE, Brasil	3	600 – 2400	oral e/ou vaginal	defeitos na parte frontal e/ou temporal do crânio e no couro cabeludo
1993	Gonzalez (46)	SP, RJ, Brasil	7	600 – 1800	oral e/ou vaginal	Seqüência de Moebius defeitos dos membros
1994	Castilla (47)	SP, RJ,RS, Brasil Venezuela	8	400 – 4000	NE	face peculiar com osso nasal proeminente hipertelorismo ocular fenda labial com fenda palatina bilateral ausência de metacarpos hipoplasia do polegar sindactilia gastroquise mamilo acessório mancha na pele
1998	Gonzalez (48)	SP, Brasil	42	200 – 16000*	oral e/ou vaginal	defeitos de nervos cranianos (V, VI e VII) pé equinovaro artrogripose
1998	Hofmeyr(49)	África do Sul	01	NE	vaginal	defeito de membros
1999	Genest (50)	EUA	01	1200	oral	onfalocele defeitos de membros
2000	Coelho (51)	BA,DF,MA, Brasil	15	400 – 4800	oral e/ou vaginal	artrogripose
2003	Bandim (52)	PE, Brasil	14	NE	NE	Seqüência de Moebius

\* A dose mais utilizada foi de 800 µg

NE = não especificado

A hipótese gerada pelos relatos de casos apresentados na tabela 1 desencadeou a realização de estudos comparativos, especialmente estudos de caso-controle, todos realizados no Brasil. Pastuszak et al. (53) compararam a frequência de uso de misoprostol entre mães de crianças de 0 a 78 meses de idade com Seqüência de Moebius e mães de crianças nascidas no mesmo período com defeitos do tubo neural (meningocele, meningomielocele, anencefalia ou

encefalocele). Entre as mães das crianças com Moebius, 47 (49%) usaram misoprostol, comparado com 3 (3%) do grupo controle (RC= 29,7; IC 95% 11,6 – 76,0).

A hipótese de risco teratogênico não foi confirmada por Schüler et al. (54), que não verificaram diferenças nas taxas de anomalias congênitas maiores e menores nos filhos de 86 gestantes expostas ao misoprostol, comparado com os filhos de 86 gestantes não-expostas.

Dois estudos publicados posteriormente expandiram a seleção dos casos para qualquer tipo de anomalia congênita, incluindo defeitos descritos nos relatos de casos (55) ou aqueles originados por disrupção vascular (56). Vargas et al. (56) compararam 93 crianças apresentando diferentes anomalias por disrupção vascular (Seqüência de Moebius, redução transversa de membros, microssomia hemifacial, artrogripose, microtia, cisto porencefálico e hipodactilia hipoglossia) com 279 controles com diagnóstico de anomalias menores e cromossômicas, entre outros defeitos não causados por disrupção vascular. A exposição pré-natal ao misoprostol foi identificada em 32 crianças com disrupção vascular (34,4%) e em 12 crianças (4,3%) no grupo controle (RC= 22; IC 95% 7,3 – 81,3).

Em uma análise de 4673 casos de defeitos congênitos registrados no Brasil entre 1989 e 1995 e extraídos do Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênitas, não foram verificadas diferenças nas taxas de exposição ao misoprostol entre recém-nascidos com anomalias (34/4673) em relação ao grupo controle (23/4980), o qual foi constituído por recém-nascidos sem anomalias, do mesmo sexo e nascidos no mesmo hospital (55).

O efeito uterotônico do misoprostol causa contrações uterinas seguidas de sangramento. Entre os mecanismos teratogênicos que explicariam como esse efeito agiria na gênese da Seqüência de Moebius, destaca-se o mecanismo proposto por Shepard (57). As contrações uterinas produzidas pelo misoprostol no segundo mês de gestação, quando a quantidade de fluxo amniótico é pequena, causariam uma flexão do feto ao nível do 6º e 7º nervos cranianos. A área flexionada estaria presumivelmente sujeita a uma redução no fluxo sanguíneo, levando a hemorragia e/ou morte celular no núcleo craniano.

Entretanto, essa hipótese explicaria apenas o efeito do misoprostol associado a paralisia do 6º e 7º nervos cranianos, responsáveis pelos defeitos na face típicos da Seqüência de Moebius, mas não contempla os defeitos de membros ou a artrogripose, frequentemente presente em portadores da doença. Bouwes-Bavinck e Weaver (58) propõem que a Seqüência de Moebius

resultaria da regressão prematura das artérias trigêmeas primitivas e/ou formação retardada das mesmas, ou obstrução nas artérias basilar e/ou vertebral. No caso da redução transversa de membros, outro defeito associado ao uso de misoprostol, ocorreria interrupção da artéria subclávia distal em direção à origem da artéria torácica interna (58). Entre as possíveis causas da interrupção do suprimento sanguíneo embrionário, estão relacionados fatores mecânicos intrínsecos e extrínsecos, eventos embriológicos normais ou anormais e causas ambientais, como a exposição a medicamentos.

### **1.3 Medicamentos Antianêmicos**

#### **1.3.1 Anemia Gestacional**

A OMS define anemia gestacional quando os valores de hemoglobina (Hb) são menores que 11,0 g/dl (59). Segundo o Ministério da Saúde, para níveis de Hb situados entre 8 e 11 g/dl, a anemia é classificada como leve a moderada, e para níveis menores do que 8 g/dl, anemia grave (22).

É importante destacar que os níveis de Hb podem reduzir durante a gestação por dois motivos: anemia fisiológica e anemia patológica. Do ponto de vista fisiológico, a anemia pode ser definida como “um estado de deficiência de Hb no sangue circulante para o transporte de oxigênio requerido para a atividade fisiológica (no caso, da gravidez) de um indivíduo” (60). Esse estado de deficiência decorre do fato de que, na gestação, a expansão do volume plasmático é maior do que a expansão da massa eritrocitária, com declínio subsequente na concentração de Hb (hemodiluição) (61). Nessa situação fisiológica, os eritrócitos devem permanecer normocíticos e normocrômicos, a menos que ocorra uma deficiência de ferro.

A anemia patológica, por sua vez, pode ser decorrente de estados nutricionais carenciais (deficiência de ferro, ácido fólico, vitamina B12), supressão da medula óssea, doenças hemolíticas como a malária, talassemias, perda de sangue e neoplasias malignas. Em todo o

mundo, a anemia por deficiência de ferro é a forma mais comum de anemia em mulheres em idade reprodutiva e nas gestantes (62,63).

Em uma gestante com estoques adequados de ferro as necessidades diárias do elemento aumentam gradualmente com o decorrer da gestação. Para suprir essa necessidade, o organismo utiliza mecanismos adaptativos, aumentando a absorção de ferro pelas células intestinais (61). Entretanto, diversos fatores associados ou não à gravidez podem concorrer para um estado patológico de depleção dos estoques de ferro na gestante. O feto é capaz de obter o ferro que necessita, através da placenta, independente do estoque de ferro da mãe (60,62). Má nutrição, apetite diminuído, náuseas, vômitos, gestação múltipla, sangramento e doenças crônicas aumentam a chance de deficiência de ferro e da necessidade de intervenção farmacológica.

### **1.3.2 Diagnóstico Laboratorial**

Tradicionalmente, a concentração de Hb tem sido usada como único critério diagnóstico para definição de anemia ferropriva, devido à necessidade de estabelecimento de uma definição aplicável à população com um teste sanguíneo simples e barato (64).

Segundo alguns autores, para decisões clínicas individuais ou em regiões com recursos diagnósticos suficientes, a Hb deveria ser interpretada em conjunto com outras medidas bioquímicas (23,64). Outros testes como ferritina sérica e receptor de transferrina podem auxiliar no diagnóstico diferencial de anemia ferropriva, detectando a depleção de ferro estocado (62,63).

Embora o Ministério da Saúde recomende o volume corpuscular médio (VCM) como medida complementar à Hb para o diagnóstico de anemia em gestantes, deve-se ressaltar que os valores desse índice alteram-se lentamente e que as mudanças ocorrem muito tarde na gestante (22,62).

Há que se destacar que na escolha dos testes diagnósticos para anemia ferropriva deve-se considerar fatores clínicos, como infecções, fatores gestacionais, tal como período da gestação, e fatores populacionais (prevalência da anemia, características genéticas, entre outros) (59,65).

### **1.3.3 Prevalência de Anemia Gestacional**

Extensa revisão de estudos sobre a prevalência da anemia gestacional publicada pela OMS em 1992 estima que cerca de 40% das gestantes latino-americanas são anêmicas, contra 30% das mulheres não gestantes. Na América do Sul, a prevalência seria um pouco menor (66). No Brasil, estimativas do Ministério da Saúde indicam que cerca de 30% das gestantes são anêmicas (67). A prevalência pode variar muito, dependendo dos critérios utilizados para caracterizar a deficiência de ferro, a idade gestacional, as condições sócio-econômicas das gestantes e o estado de saneamento básico da região estudada, entre outros. Pesquisas com o objetivo primário de estimar a prevalência de anemia em gestantes de Viçosa (Minas Gerais), Recife (Pernambuco) e em vários municípios do Estado de São Paulo encontraram percentuais variando de 12,4 a 35,1%, segundo os critérios da OMS (68-71). Dois estudos envolvendo gestantes adolescentes, realizados nas cidades paulistas de Santo André e São Paulo, verificaram uma prevalência aproximada de 14%, em ambas as cidades (72,73). Não foram localizados estudos dessa natureza envolvendo gestantes residentes em outras regiões do país.

### **1.3.4 Conseqüências da Anemia para o Feto e Recém-Nascido**

A anemia ferropriva durante a gravidez tem sido associada ao aumento da morbidade e mortalidade da gestante, do feto e recém-nascido (74). Revisão não-sistemática de estudos publicados no período de 1966 a 1999 em inglês, francês e espanhol e envolvendo países desenvolvidos e em desenvolvimento revela inconsistência dos achados sobre o risco relativo de baixo peso ao nascer e prematuridade associado a anemia moderada ou severa (75). Os resultados de uma meta-análise de estudos publicados no mesmo período sugerem que a anemia diagnosticada no início da gravidez está associada com risco levemente aumentado de nascimento pré-termo (RC= 1,23; IC 95% 1,05 – 1,45), mas não de outros desfechos adversos, como restrição de crescimento fetal (RC= 1,01; IC 95% 0,73 – 1,38) e desordens hipertensivas (RC= 0,80; IC 95% 0,53 – 1,20). Em relação ao desfecho baixo peso ao nascer, não foi verificada

associação com anemia diagnosticada no início da gravidez (RC= 1,48; IC 95% 0,90 – 2,41), mas uma associação negativa foi verificada para anemia diagnosticada ao término da gravidez (RC= 0,80; IC 95% 0,65 – 0,99) (76). Entretanto, os resultados dessa metanálise devem ser vistos com cautela, pois foram incluídos na busca bibliográfica apenas estudos publicados em língua inglesa, restrição que pode ter excluído estudos envolvendo populações de países em desenvolvimento.

### **1.3.5 Profilaxia e Tratamento da Anemia Gestacional**

O Ministério da Saúde estabeleceu, por meio da Política Nacional de Alimentação e Nutrição, as seguintes medidas de prevenção e controle dos distúrbios nutricionais e das doenças associadas à alimentação e nutrição: a) enriquecimento alimentar, através da fortificação de farinha de trigo e milho com ferro e ácido fólico; b) orientação educativa; c) uso de ferro medicamentoso (67). O público-alvo de tais medidas inclui crianças e gestantes.

Em relação à anemia durante a gestação, o Ministério da Saúde tem seguido as recomendações da Organização Mundial da Saúde, que preconiza a administração diária de 60 mg de ferro elementar a todas as gestantes na segunda metade da gravidez, independente do diagnóstico de anemia (59). Em gestantes com níveis de hemoglobina iguais ou acima de 11 g/dl, recomenda-se a administração diária de 60 mg de ferro elementar a partir da 20ª semana de gravidez, e 5 mg/dia de ácido fólico. Em gestantes com níveis de hemoglobina entre 8 e 11 g/dl, recomenda-se a administração diária de 2 a 4 comprimidos de sulfato ferroso, correspondendo a 120 a 240 mg de ferro elementar por dia, seguido de 200 mg de sulfato ferroso após a normalização dos níveis de hemoglobina (22).

A eficácia dos sais de ferro no restabelecimento dos níveis séricos de hemoglobina está bem estabelecida por ensaios clínicos randomizados que comparam ferro isolado ou associado a outros suplementos minerais e vitaminas (77-81). Questões sobre a menor dose eficaz, via de administração e esquemas terapêuticos de administração diária ou intermitente têm sido objeto de estudos comparativos em diversos países do mundo, nas últimas décadas (77,82-88).

Entretanto, poucos estudos têm avaliado o efeito dos sais de ferro em desfechos clínicos envolvendo a saúde da mãe, do feto e do recém-nascido (89). O principal fator pesquisado nesses estudos tem sido a suplementação profilática de ferro e os principais desfechos clínicos incluem duração da gestação, peso ao nascer e mortalidade perinatal. As evidências de efetividade clínica advindas dos estudos publicados até o final da década de 90 mostraram-se insuficientes, conforme verificado em revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados (63,90). Mahomed destaca que a maior parte dos achados foi proveniente de um único estudo, realizado na Finlândia por Hemninki & Rimpela (91), que comparou o efeito da suplementação profilática ou seletiva em 2912 gestantes bem-nutridas. O grupo que recebeu ferro profilático diariamente não apresentou melhores desfechos da gravidez que o grupo que recebeu ferro somente após diagnóstico laboratorial de anemia.

Ensaios clínicos publicados entre 2003 e 2005 sugerem uma tendência mundial de reduzir a quantidade de ferro profilático prescrito às gestantes. Makrides et al. (92) investigaram o efeito de 20 mg de ferro elementar administrado a partir da 20<sup>a</sup> semana de gestação até o parto em 216 mulheres australianas não anêmicas. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa para os desfechos idade gestacional ao nascer, medidas antropométricas (peso, altura e comprimento ao nascer), escore Apgar e nível de atenção neonatal requerido, comparado ao grupo de 214 gestantes que receberam placebo.

Em outro ensaio clínico randomizado realizado em Cleveland, Estados Unidos, foi avaliada a suplementação diária de 30 mg de ferro em 275 gestantes não-anêmicas a partir da 20<sup>a</sup> até a 28<sup>a</sup> semana de gestação. Comparado com o grupo placebo, o ferro não alterou a incidência de nascimento pré-termo, mas reduziu a incidência de baixo peso ao nascer (de 17% no grupo placebo para 4 % no grupo tratado,  $p=0,003$ ) (93).

Milman et al. (88) compararam o efeito de quatro doses diferentes de fumarato ferroso em 427 gestantes não-anêmicas arroladas com menos de 20 semanas de gestação, pertencentes às classes socioeconômica média e elevada da Dinamarca. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao peso ao nascer, comprimento do recém-nascido, Apgar e hemoglobina no cordão umbilical.

Em Nova Déli, Índia, Mukhopadhyay et al. (94) arrolaram 111 gestantes com menos de 20 semanas de gestação para receberem suplementação profilática de 100 mg de ferro elementar

diariamente ou 200 mg de ferro elementar uma vez por semana. Não foram observadas diferenças importantes entre os dois grupos para tipo de parto, prematuridade e baixo peso ao nascer.

Os estudos epidemiológicos observacionais localizados na literatura que avaliam o efeito do uso pré-natal de sais de ferro apresentam resultados discrepantes. Macgregor (95), em estudo realizado no Quênia, comparou a frequência de prematuridade e morte intra-uterina entre 153 gestantes tratadas com sulfato ferroso até a 36ª semana de gestação e 448 gestantes não-tratadas, todas com diagnóstico de anemia moderada ou grave e hospitalizadas para o trabalho de parto. A taxa de prematuridade foi de 35% no grupo não tratado e de 9% no grupo tratado. A taxa de morte intra-uterina por 1000 nascimentos foi de 157 no grupo não-tratado e de 26 no grupo tratado. Entretanto, nenhum tipo de tratamento estatístico foi utilizado para controle de potenciais fatores de confusão.

Um efeito protetor para prematuridade também foi verificado por Kullander & Kallen (96) em um estudo de coorte realizado na Suécia com 6376 gestantes. Gestantes que utilizaram ferro e vitaminas em qualquer trimestre da gestação tiveram menos partos prematuros que gestantes que não utilizaram suplementos. Além disso, o peso ao nascer foi significativamente maior nos recém-nascidos das gestantes que utilizaram ferro e vitaminas do que nas gestantes que não utilizaram suplementos. Essa associação foi verificada para os meninos, mas não para as meninas. De acordo com os próprios autores, as associações verificadas são indiretas, confundidas por variáveis sócio-demográficas e outras relacionadas com a atenção pré-natal, as quais não foram controladas na análise.

Em estudo realizado em uma maternidade britânica, Taylor & Lind (97) compararam 50 gestantes que usaram ferro e ácido fólico com 50 gestantes que não utilizaram qualquer suplemento. Não foi observada diferença entre os grupos para peso ao nascer (3459 g versus 3447 g) e idade gestacional (283,9 dias versus 285,3 dias). Nenhum tipo de ajustamento para potenciais confundidores foi realizado.

Gofin et al. (98), em estudo realizado em Israel com 870 gestantes ambulatoriais, compararam o peso ao nascer entre recém-nascidos cujas mães utilizaram ferro profilático a partir do segundo trimestre de gestação e recém-nascidos cujas mães utilizaram ferro apenas se os níveis de Hb estivessem entre 10 e 12 g/dl. Não foi verificada diferença no peso médio ao nascer entre os dois grupos.

Knottnerus et al. (99), em estudo de coorte realizado na Holanda com 796 gestantes ambulatoriais com 31 ou 32 semanas de gestação, não verificaram associação entre o uso de ferro na gestação e baixo peso ao nascer e/ou prematuridade, usando um modelo de regressão logística em que o objetivo primário era verificar a associação entre parâmetros hematológicos e os desfechos citados.

Em um estudo realizado na Indonésia, Achadi et al. (100) comparam o consumo semanal de 200 mg ou mais de sulfato ferroso, com o uso de menos de 200 mg por semana e sua relação no peso e comprimento do neonato. Após ajustamento para fatores maternos e neonatais, foi verificado que os recém-nascidos das gestantes que utilizaram 200 mg ou mais de sulfato ferroso por semana eram mais pesados (172 g, em média) e mais compridos (1 cm, em média).

Diante do exposto, é possível supor que as recomendações atuais para a profilaxia da anemia baseiam-se mais em opiniões de especialistas do que em evidências clínico-epidemiológicas. Poucos estudos têm considerado, por exemplo, o efeito da profilaxia com ferro no bem-estar da mulher durante o período pré-natal. No estudo desenvolvido na Austrália, gestantes não-anêmicas que receberam 20 mg de ferro diariamente não apresentaram melhor qualidade de vida do que gestantes que receberam placebo, medida pelo instrumento SF-36, aplicado na 36<sup>a</sup> semana de gestação, 6 semanas pós-parto e 6 meses pós-parto (92). Há que se destacar que a população deste estudo difere muito da população da grande maioria dos países em desenvolvimento, para as quais o suposto benefício poderia ser maior.

Finalmente, a baixa adesão à suplementação de ferro é outro aspecto a ser considerado quando se avalia a efetividade dessa prática. Estudos observacionais realizados em países nórdicos apontam para taxas de adesão variando de 16 a 36% entre as gestantes (101,102). No estudo realizado por Gofin et al. (98), citado anteriormente, 39% das gestantes israelenses que receberam prescrição de sais de ferro apresentaram, conforme classificação dos autores, “boa adesão”, 34% “não tão boa adesão” e 27% “baixa adesão”. Em estudo qualitativo realizado em oito países em desenvolvimento, as mulheres entrevistadas alegaram diversos motivos para a não adesão. Entre eles, destacaram-se a dificuldade de acesso aos medicamentos, gosto ou odor desagradável dos comprimidos, efeitos adversos gastrintestinais, medo de possíveis efeitos adversos relacionados com o parto e o feto, percepção de melhora (que eliminaria a necessidade

de continuar tomando os comprimidos) e comportamentos como esquecimento ou não aceitação do tratamento (103).

#### 1.4 Referências Bibliográficas

- (1) Loebstein R, Koren G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Ther Drug Monit* 2002; 24(1):15-22.
- (2) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2002.
- (3) Koren G, Pastuszak A, Shinya I. Drug Therapy: Drugs in Pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338(16):1128-1137.
- (4) Strom BL. What is Pharmacoepidemiology? In: John Wiley & Sons, editor. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons, 2000: 3-15.
- (5) Irl C, Hasford J. Assessing the safety of drugs in pregnancy. *Drug Saf* 2000; 22(3):169-177.
- (6) Strom BL. Study designs available for pharmacoepidemiology studies. In: John Wiley & Sons, editor. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons, 2000: 17-29.
- (7) Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects: a new opportunity. *N Engl J Med* 2003; 349(26):2556-2559.
- (8) Czeizel AE. First 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Teratology* 1997; 55:299-305.
- (9) Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention. *The New England Journal of Medicine* 1983; 308(8):424-431.
- (10) De Santis M, Straface G, Carducci B, Cavaliere AF, De Santis L, Lucchese A et al. Risk of drug-induced congenital defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117:10-19.
- (11) Bánhidly F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2005; 2(3):100-106.
- (12) Irl C, Hasford J. The PEGASUS project - a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35(12):572-576.
- (13) Mitchell AA. Special considerations in studies of drug-induced birth defects. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons, 2000: 749-763.

- (14) Victora CG, Barros FC. Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. *Sao Paulo Medical Journal* 2001; 119(1):33-42.
- (15) Czeizel AE. Recommendation to avoid all drugs during first trimester is unrealistic. *BMJ* 1996; 313:424-425.
- (16) Vallance P. Drugs and the fetus. *BMJ* 1996; 312:1053-1054.
- (17) Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy (Cochrane Review). *Biblioteca Cochrane* 2005;(2).
- (18) Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38(4):325-328.
- (19) Fonseca MRCC, Fonseca E, Bergsten-Mendes G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev Saude Publica* 2002; 36(2):205-212.
- (20) Gomes KRO, Moron AF, Silva RS, Siqueira AAF. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas. *Rev Saude Publica* 1999; 33(3):246-254.
- (21) Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. *Rev Saude Publica* 2001; 35(5):415-420.
- (22) Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde., Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Pré-natal e puerpério. Atenção qualificada e humanizada. Manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2005: 67-68.
- (23) Bonnema J, Dalebout JA. The abuse of high dose estrogen/progestin combination drugs in delay of menstruation: the assumptions and practices of doctors, midwives and pharmacists in a peruvian city. *Soc Sci Med* 1992; 34(3):281-289.
- (24) Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. Prevalence and Clinical Correlates of Unsuccessful Use of Drugs to Induce Menstruation. *Contraception* 1998; 57:93-97.
- (25) Schönhöfer PS. Misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations. *Lancet* 1991; 337(1534):1535.
- (26) Coêlho HLL, Misago C, Fonseca W, Souza DS, de-Araujo JM. Selling abortifacients over the counter in pharmacies in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1991; 338:247.
- (27) Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993; 341:1258-1251.
- (28) Coêlho HLL, Teixeira AC, Santos AP, Forte EB, Morais SM, La Vecchia C et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993; 341:1261-1263.

- (29) Fonseca W, Misago C, Correia LL, Parente JAM, Oliveira FC. Determinantes do aborto provocado entre mulheres admitidas em hospitais em localidades da região Nordeste do Brasil. *Rev Saude Publica* 1996; 30(1):13-18.
- (30) Fonseca W, Misago C, Freitas P, Santos E, Fernandes L, Correia L. Características sócio-demográficas, reprodutivas e médicas de mulheres admitidas por aborto em hospital da Região Sul. *Cadernos de Saúde Pública* 1998; 14(2):279-286.
- (31) Lima BGC. Mortalidade por causas relacionadas ao aborto no Brasil: declínio e desigualdades espaciais. *Rev Panam Salud Publica* 2000; 7(3):168-172.
- (32) Loureiro DC, Vieira EM. Aborto: conhecimento e opinião de médicos dos serviços de emergência de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, sobre aspectos éticos e legais. *Cadernos de Saúde Pública* 2004; 20(3):679-688.
- (33) Ahman E, Shah I. Unsafe abortion: worldwide estimates for 2000. *Reproductive Health Matters* 2002; 10(19):13-17.
- (34) World Health Organization. Unsafe abortion. Global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000. 4 ed. Geneva: WHO, 2004.
- (35) Costa AAR, Ribas MSSS, Amorim MMR, Santos LC. Mortalidade materna na Cidade do Recife. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24 (7): 455-462.
- (36) FaúndesA, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Advances in Contraception* 1996; 12: 1-9.
- (37) Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:503-510.
- (38) Goldberg AB, Greenberg BS, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-46.
- (39) Coêlho HLL. Misoprostol: a solução não é tão simples. *Rev Saude Publica* 1998; 32(4):394-395.
- (40) Misago C, Fonseca W, Correia LL, Fernandes LM, Campbell O. Determinants of abortion among women admitted to hospitals in Fortaleza, North Eastern Brazil. *Int J Epidemiol* 1998; 27:833-839.
- (41) Blanchard K, Winikoff B, Ellertson C. Misoprostol used alone for the termination of early pregnancy. *Contraception* 1999; 59: 209-217.
- (42) Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion (Cochrane Review). *Biblioteca Cochrane* 2005;(2).
- (43) Jones KL. Defeitos faciais como característica principal. *Smith Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas*. São Paulo: Manole, 1997.

- (44) Fonseca W, Alencar AJC, Mota FSB, Coêlho HLL. Misoprostol and congenital malformations. *The Lancet* 1991; 338:56.
- (45) Fonseca W, Alencar AJC, Pereira RM, Misago C. Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Clin Dysmorphol* 1993; 2(1):76-80.
- (46) Gonzalez CH, Vargas FR, Perez ABA, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ et al. Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 47:59-64.
- (47) Castilla EE, Orioli IM. Teratogenicity of misoprostol: data from the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). *Am J Med Genet* 1994; 51:161-162.
- (48) Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SMM, Da-Paz JA, Huson SM et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351:1624-1627.
- (49) Hofmeyr GJ, Milos D, Nikodem VC, de Jager M. Limb reduction anomaly after failed misoprostol abortion. *S Afr Med J* 1998; 88(5):566-567.
- (50) Genest DR, Di Salvo D, Rosenblatt MJ, Holmes LB. Terminal transverse limb defects with tethering and omphalocele in a 17 week fetus following first trimester misoprostol exposure. *Clin Dysmorphol* 1999; 8:53-58.
- (51) Coelho KEFA, Sarmiento MF, Veiga CM, Speck-Martins CE, Safatle HPN, Castro CV et al. Misoprostol embryotoxicity: clinical evaluation of fifteen patients with arthrogryposis. *Am J Med Genet* 2000; 95:297-301.
- (52) Bandim JM, Ventura LO, Miller MT, Almeida HC, Costa AES. Autism and Möbius Sequence. An exploratory study of children in northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(2-A):181-185.
- (53) Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE, Coelho KEFA, Cordello SM, Vargas F et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' Syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338:1881-1885.
- (54) Schüler L, Pastuszak AL, Sanseverino MTV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 1999; 13:147-151.
- (55) Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:519-523.
- (56) Vargas FR, Schüler L, Brunoni D, Kim CA, Meloni VFA, Sugayama SMM et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 95:302-306.

- (57) Shepard TH. Möbius syndrome after misoprostol: a possible teratogenic mechanism. *Lancet* 1995; 346:780.
- (58) Bouwes-Bavinck JN, Weaver DD. Suclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius Anomalies. *Am J Med Genet* 1986; 23:903-918.
- (59) World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO, 2001: 1-114.
- (60) de-Souza AI, Filho MB, Ferreira LOC. Alterações hematológicas na gravidez. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2002; 24(1):29-36.
- (61) Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:749-757.
- (62) Schwartz WJ, Thurnau GR. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(3):443-454.
- (63) Cuervo LG, Mahomed K. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy (Cochrane Review). *Biblioteca Cochrane* 2004; (2).
- (64) de-Souza AI, Filho MB. Diagnóstico e tratamento das anemias carenciais na gestação: consensos e controvérsias. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2003; 3(4):473-479.
- (65) Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(suppl):492S-501S.
- (66) World Health Organization. The prevalence of anaemia in women. A tabulation of available information. 1-73. 1992.
- (67) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Alimentação e Nutrição. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2003: 1-48.
- (68) Guerra EM, Barreto OCO, Pinto AV, Castellão KG. Prevalência de deficiência de ferro em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil. Etiologia da anemia. *Rev Saúde Pública* 1992; 26(2):88-95.
- (69) Szarfarc SC. A anemia nutricional entre gestantes atendidas em centros de saúde do Estado de São Paulo (Brasil). *Rev Saude Publica* 1985; 19:450-457.
- (70) Arruda IKG. Deficiência de ferro, de folato e anemia em gestantes atendidas no Instituto Materno Infantil de Pernambuco: magnitude, fatores de risco e algumas implicações em seus conceitos. UFPE, 1997.

- (71) Rocha DS, Netto MP, Priore SE, de-Lima NMM, Rosado LEFPL, Franceschini SCC. Estado nutricional e anemia ferropriva em gestantes: relação com o peso da criança ao nascer. *Rev Nutr* 2005; 18(4):481-489.
- (72) Fujimori E, Oliveira IMV, Cassana LMN, Szarfarc SC. Estado nutricional del hierro de gestantes adolescentes, São Paulo, Brasil. *Arch Latinoam Nutr* 1999; 49(1):8-12.
- (73) Fujimori E, Laurenti D, de-Cassana LMN, de-Oliveira IMV, Szarfarc SC. Anemia e deficiência de ferro em gestantes adolescentes. *Rev Nutr* 2000; 13(3):177-184.
- (74) Cardoso MA, Penteadó MVC. Intervenções nutricionais na anemia ferropriva. *Cad Saude Publica* 1994; 10(2):231-240.
- (75) Rasmussen KM. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? *J Nutr* 2001; 131(Suppl):590-603.
- (76) Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol* 2000; 17(3):137-146.
- (77) Sood SK, Ramachandran K, Rani K, Ramalingaswami V, Mathan VI, Ponniah J et al. WHO sponsored collaborative studies on nutritional anaemia in India. *Br J Nutr* 1979; 42:399-406.
- (78) Oluboye OA, Ogunbode O, Ayeni O. Iron deficiency anaemia during pregnancy: a comparative trial of treatment iron-poly (sorbitol-gluconic acid) complex ferastal(R) given intramuscularly and iron dextran (imferon) (R) by total dose infusion. *East Afr Med J* 1980; 57(9):626-633.
- (79) Srisupandit S, Pootrakul P, Areekul S, Neungton S, Mookaves J, Kiriwat O et al. A prophylactic supplementation of iron and folate in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1983; 14(3):317-323.
- (80) Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. *Dan Med Bull* 1991; 38:471-476.
- (81) Preziosi P, Prual A, Galan P, Daouda H, Boureima H, Hercberg S. Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women: consequence for newborns. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1178-1182.
- (82) Charoenlarp P, Dhanamitta S, Kaewvichit R, Silprasert A, Suwanaradd C, Na-Nakorn S et al. A WHO collaborative study on iron supplementation in Burma and in Thailand. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:280-297.
- (83) Eskeland B, Malterud K, Ulvik R, Hunskaar S. Iron supplementation in pregnancy: is less enough? A randomized, placebo controlled trial of low dose iron supplementation with and without heme iron. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 76(9):822-828.

- (84) Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka N, Legagneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:518-522.
- (85) Gomber S, Agarwal KN, Mahajan C, Agarwal N. Impact of daily versus weekly hematinic supplementation on anemia in pregnant women. *Indian Pediatr* 2002; 39:339-346.
- (86) Pena-Rosas JP, Nesheim MC, Garcia-Casal MN, Crompton DWT, Sanjur D, Viteri FE et al. Intermittent iron supplementation regimens are able to maintain safe maternal hemoglobin concentrations during pregnancy in Venezuela. *J Nutr* 2004; 134:1099-1104.
- (87) Sharma JB, Sandhya J, Mallika V, Singh T, Kumar A, Arora R et al. A prospective, partially randomized study of pregnancy outcomes and hematologic responses to oral and intramuscular iron treatment in moderately anemic pregnant women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:116-122.
- (88) Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P et al. Iron prophylaxis during pregnancy - How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20 - 80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:238-247.
- (89) US Preventive Services Task Force. Routine iron supplementation during pregnancy. *JAMA* 1993; 270(23):2846-2854.
- (90) Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy (Cochrane Review). *Biblioteca Cochrane* 2000;(2).
- (91) Hemminki E, Rimpelä U. A randomized comparison of routine versus selective iron supplementation during pregnancy. *Journal of American College of Nutrition* 1991; 10(1):3-10.
- (92) Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:145-153.
- (93) Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:773-781.
- (94) Mukhopadhyay A, Bhatla N, Kriplani A, Pandey RM, Saxena R. Daily versus intermittent iron supplementation in pregnant women: hematological and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 30(6):409-417.
- (95) Macgregor MW. Maternal anemia as a factor in prematurity and perinatal mortality. *Scott Med J* 1963; 8:134-140.

- (96) Kullander S, Kallen B. A prospective study of drugs and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55(4):287-295.
- (97) Taylor DJ, Lind T. Haematological changes during normal pregnancy: iron induced macrocytosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83:760-767.
- (98) Gofin R, Adler B, Palti H. Effectiveness of iron supplementation compared to iron treatment during pregnancy. *Public Health* 1989; 103:139-145.
- (99) Knottnerus JA, Delgado LR, Knipschild PG, Essed GGM, Smits F. Haematologic parameters and pregnancy outcome. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(5):461-466.
- (100) Achadi EL, Hansell MJ, Sloan NL, Anderson MA. Women's nutritional status, iron consumption and weight gain during pregnancy in relation to neonatal weight and length in West Java, Indonesia. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48(Suppl):S103-S119.
- (101) Nordeng H, Eskild A, Nesheim BI, Aursnes I, Jacobsen G. Guidelines for iron supplementation in pregnancy: compliance among 431 parous Scandinavian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:163-168.
- (102) Wulff M, Ekström EC. Iron supplementation during pregnancy in Sweden: to what extent is the national recommendation followed? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:628-635.
- (103) Galloway R, Dusch E, Elder L, Achadi EL, Grajeda R, Hurtado E et al. Women's perceptions of iron deficiency and anemia prevention and control in eight developing countries. *Social Science & Medicine* 2002; 55:529-544.

## **2 OBJETIVOS**

### **Objetivo geral:**

Analisar riscos e benefícios para o feto e recém-nascido de medicamentos utilizados na gestação com finalidade profilática, terapêutica e não-terapêutica

### **Objetivos específicos:**

- Analisar a associação entre a exposição pré-natal ao misoprostol e anomalias congênitas, morte intra-uterina e nascimento pré-termo.
- Analisar a associação entre o uso profilático e terapêutico de sais de ferro isolado ou associado a vitaminas e nascimento pré-termo ou baixo peso ao nascer.

### **3. ARTIGOS**

**ARTIGO 1: Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis**

**ARTIGO 2: Exposição ao misoprostol e hormônios durante a gravidez e risco de anomalia congênita e outros eventos adversos perinatais**

**ARTIGO 3: Exposição a sais de ferro durante a gravidez e risco de nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer: um estudo de coorte multicêntrico**

### **3.1 Artigo 1**

## **Prenatal Exposure to Misoprostol and Congenital Anomalies: Systematic Review and Meta-analysis**

**Tatiane da Silva Dal Pizzol**

**Flávia Pozzobon Knop**

**Sotero Serrate Mengue**

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondência:

Tatiane da Silva Dal Pizzol  
Faculdade de Medicina. UFRGS  
Ramiro Barcelos, 2600,4º andar.  
Porto Alegre, RS. Cep 90035-003.  
e-mail: tatiane@saude.upf.br

Aceito para publicação no periódico *Reproductive Toxicology*

## **Abstract**

The present systematic review was proposed with the objective of estimating the risk of congenital anomalies and other adverse events in children exposed to misoprostol during fetal life. The data source consisted of case-control studies that analyzed the effect of prenatal exposure to misoprostol on the pregnancy outcome, which were located in electronic databases and published up to June 2005. The outcomes of interest included congenital anomalies, fetal death, low birth weight and prematurity. The odds ratios (OR) for the individual studies were pooled by meta-analysis. Sensitivity tests and heterogeneity analysis were performed. Four studies involving 4899 cases of congenital anomalies and 5742 controls were included in accordance with the selection criteria. None of the studies analyzed other adverse effects from misoprostol on the outcome from gestation. Increased risks of congenital anomalies related to misoprostol use were found for any congenital defect (OR = 3.56; 95% CI: 0.98 – 12.98), Möbius sequence (OR = 25.31; 95% CI: 11.11 – 57.66) and terminal transverse limb defects (OR = 11.86; 95% CI: 4.86 – 28.90). In conclusion, prenatal exposure to misoprostol is associated with an increased risk of Möbius sequence and terminal transverse limb defects.

## **Introduction**

Misoprostol (Cytotec<sup>®</sup>), has been commercialized in Brazil since 1986. It is a synthetic analog of prostaglandin E1 that was launched on the market with an indication for use in treating peptic ulcers [1]. However, it was not this indication that made it popular but rather its uterotonic effect of provoking uterine contractions and bleeding, with partial or total expulsion of the contents of the uterus. Although elective abortion is illegal in Brazil, excluding proven cases of rape or when the mother's life is at risk, around 1,500,000 abortions take place every year [2]. Studies have shown that misoprostol is the abortive agent chosen in 50 to 75% of abortion attempts made by the women herself or in abortion clinics [3,4]. Given that the abortion failure rate in controlled clinical trials is around 10% [5], the failure rate among abortions carried out illegally and under unsatisfactory technical conditions is expected to reach even higher figures. In such cases, the risk of adverse effects on fetuses exposed to misoprostol is still not adequately known.

Over the last 15 years, case reports published in the literature have suggested that misoprostol may have a teratogenic effect [6-8]. In particular, it may give rise to Möbius sequence, a rare disorder characterized by congenital palsies of the sixth and seventh cranial nerves, with or without paralysis of other cranial nerves, and frequently associated with limb anomalies and craniofacial defects. Prospective studies investigating relationships between misoprostol and this and other anomalies have shown controversial results. Schuler et al. [9] did not find any teratogenic effect in 86 pregnant women exposed to misoprostol, in comparison with 86 pregnant women without such exposure. On the other hand, in a cohort of 4862 pregnant women, da Silva-Dal Pizzol et al. [10] observed that women exposed to misoprostol presented a risk of anomalies that was 2.6 times greater than for non-exposed women. In addition to the possible teratogenic effect, other adverse effects on the outcome from pregnancy remain to be clarified.

Within this context, the present systematic quantitative review was developed with the objective of estimating the risk of congenital defects and other adverse events among children exposed to misoprostol during their fetal life.

## **Methods**

### **Search strategy**

A complete search was made within the following databases: MEDLINE (1966 to June 2005), EMBASE (1974 to June 2005), LILACS (1982 to June 2005), Toxline (Toxicology Bibliographic Info) and DART (Developmental and Reproductive Toxicology). The lists of references of the articles selected were reviewed in a search for relevant citations. There were no language restrictions. The principal key words utilized were: fetal development, prenatal exposure delayed effects, preterm, premature, low birth weight, congenital anomaly, congenital malformation, fetal death, perinatal mortality, misoprostol and prostaglandin E1.

### **Study selection**

Case-control studies that analyzed the effect of prenatal exposure to misoprostol on newborns and children less than six years old were included. No restriction was placed on the period of the gestation during which the exposure occurred. The principal adverse events investigated in relation to the pregnancy outcome were congenital anomalies, fetal death, low birth weight and prematurity.

The studies reviewed were identified independently by two reviewers (TSP and FPK). In the first phase, all the articles with a potential for inclusion were selected for subsequent review. Articles were excluded when the title and abstract clearly indicated that the study did not present case-control design. In the second phase, the preselected studies were evaluated in detail with regard to their fulfillment of the inclusion criteria. In the event that agreement could not be reached between the two reviewers, a third reviewer (SSM) also evaluated the article and made the decision on whether to include it or not, based on the same criteria of eligibility utilized by the other reviewers.

### **Quality assessment**

The articles that met the eligibility criteria were assessed with regard to their methodological quality, by means of the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) [11]. This scale is divided into three categories: selection, comparability and exposure. The selection category evaluates the adequacy of the definition of cases (S1) and controls (S4), the representativeness of the cases (S2) and the origin of the controls (from hospitals or within the community) (S3). The comparability between cases and controls is evaluated from the study design or the statistical analysis (C1 and C2). The exposure category evaluates the method of measuring the exposure (E1), whether the method was the same for cases and controls (E2) and the non-response rate in the two groups (E3). The scale was applied independently by two investigators (TSP and FPK). In the event of disagreement, the question was assessed by the third author (SSM). Each criterion met received a star, such that each study could have a maximum of nine stars.

### **Data extraction**

Data from the studies that met the eligibility criteria were extracted independently by two reviewers (TSP and FPK), utilizing a standardized form. The following data were extracted: general information on the article (authors, title and periodical); characteristics of the population (inclusion and exclusion criteria for the cases and controls, and sociodemographic data on the participants); matching and representativeness of the controls; exposure (declared or prescribed use, dose, duration of use and gestational period when used); measurement of the exposure factors (factors, data collection instrument and persons responsible for the collection) and statistical analysis (statistical techniques utilized and adjustments for confounding factors). The data relating to the risk of adverse events associated with the use of misoprostol in the exposed/non-exposed groups were extracted to construct 2 X 2 tables. Data extraction forms were reviewed by the third author (SSM), who conducted an individual assessment of the study if there was a disagreement in values or information.

### **Statistical analysis**

Odds ratios (OR) with associated 95% confidence intervals (95% CI) were calculated for individual studies included in the review. A combined OR was calculated for each outcome comparison with a random effect model. The homogeneity of the combined size of the effect was calculated using the chi-squared test, with  $p < 0.05$  indicating significant heterogeneity. The statistical analysis was performed with the Comprehensive Meta-Analysis and Review Manager software, version 4.2 (RevMan).

### **Sensitivity analysis**

In order to verify the robustness of the findings from this review, the following procedures were carried out: 1) repetition of the calculation for the pooled OR, using different statistical models (fixed models); 2) repetition of the calculation for the pooled OR after excluding the article(s) with the greatest methodological problems; 3) repetition of the pooled OR calculation after excluding the article(s) with greatest sample size.

## **Results**

### **Study selection**

Figure 1 presents a description of the study selection stages. The initial search retained 1259 studies, of which 1239 were excluded because they did not meet the selection criteria, after examination of the titles and abstracts. Among the remaining studies [12-18], four were excluded because they were repeats [12-15] and three because they contained partial data from studies published in full subsequently [16-18]. After detailed analysis of the complete articles, nine studies were excluded because their design was other than case-control [9,10,19-25]. The four studies that remained and were included in the present analysis [12-15] involved a total of 4899 cases of congenital defects and 5742 controls. Among these, no other pregnancy outcomes were analyzed.

### **Description of the studies**

Table 1 presents general information on the studies selected for the review. All the studies were carried out in Brazil, with specification of the city and state in just one of them [12]. Data on the sex and age of the cases and controls were presented in just one study [13], which made a comparison between 56 boys and 39 girls aged 0.5 to 78 months with Möbius and 53 boys and 40 girls aged up to seven days with neural tube defects.

Table 1 also presents indicators for the quality of the studies, as estimated from NOS. With regard to the selection of cases and controls, it was seen that in all these studies the controls derived from a hospitalised population. The item relating to previous history of disease was not applied, given the congenital nature of the defects. Matching for the mother's age was done in three studies [12,14,15]. In all the analyses, a control for at least one confounding variable was mentioned.

Only one study reported any attempt at blinding interviewers [15]. No study mentioned any non-response rate regarding exposure to misoprostol.

### **Use of misoprostol**

In all the studies, the exposure to misoprostol was measured by means of an interview with the mother. Table 2 shows the numbers of children exposed to misoprostol among the cases and controls. Two studies [13,15] reported that the doses utilized ranged from 200 ug to 1600 ug, administered orally, vaginally or combination of these two. There was a report of one case in which 28 tablets (5600 ug) were used. The length of exposure to misoprostol was difficult to determine in many cases, given that the history of the pregnancy was obtained after delivery, and in some cases two or three years after the birth. Use of misoprostol during the first trimester was declared in 43 cases [13], 21cases [14] and 16 cases [15].

### **Risk of congenital anomalies**

Table 2 shows estimates for the risk of congenital anomalies associated with exposure to misoprostol, for each of the studies analyzed. The articles were grouped into three categories, according to the type of anomaly: any congenital anomaly [12,14,15], Möbius sequence [13,15] and terminal transverse limb defects [14,15].

Orioli & Castilla [14] and Vargas et al. [15] also reported the excess occurrence of other defects that were cited previously in a case series (constriction ring, hydrocephalus and arthrogriposis). Among the anomalies not cited in case reports, Orioli & Castilla [14] found excess occurrence of holoprosencephalia (OR 18.06; 95% CI: 3.99 – 81.79) and bladder extrophia (OR 46.83; 95% CI: 4.75 – 461.95) in the group with exposure to misoprostol.

### **Any defect**

Figure 2 shows that the combined OR for any defect was 3.56 (95% CI: 0.98 – 12.98), and the chi-squared test ( $X^2$ ) revealed the presence of heterogeneity between the studies ( $X^2 = 19.46$ ,  $p < 0.0001$ ). In the sensitivity analysis, the OR calculated using the fixed effects model resulted in a Peto OR of 3.57 (95% CI: 2.39 – 5.32) and  $X^2$  of 28.35 ( $p < 0.00001$ ). When the analysis was repeated after excluding the study with worst methodological quality [12], the resultant OR was 4.23 (95% CI: 0.60 – 30.04) and  $X^2$  was 19.25 ( $p < 0.0001$ ) for heterogeneity.

Finally, when the study with the greatest sample size was excluded [14], the resultant OR was 5.56 (95% CI: 1.22 – 25.41) and  $X^2$  was 6.47 ( $p = 0.01$ ) for heterogeneity.

### Möbius sequence

The combined OR for Möbius sequence in children exposed to misoprostol was 25.31 (95% CI: 11.11 – 57.66), with  $X^2 = 0.14$  ( $p = 0.71$ ) for heterogeneity (Figure 3). When calculated using the fixed model, the OR was 26.48 (11.30 – 62.01), with  $X^2 = 0.14$  ( $p = 0.71$ ) for heterogeneity.

### Terminal transverse limb defects

The combined OR for terminal transverse limb defects was 11.86 (95% CI: 4.86 – 28.90), with  $X^2 = 0.24$  ( $p = 0.62$ ) for heterogeneity (Figure 4). When calculated using the fixed model, the OR was 10.75 (3.93 – 29.41), with  $X^2 = 0.24$  ( $p = 0.71$ ) for heterogeneity.

## **Discussion**

This systematic review presents an estimate of the increased risk of teratogenesis that is associated with the prenatal exposure to misoprostol. In the cases of Möbius sequence, the odds of intra-uterine exposure to misoprostol, as estimated via the pooled OR, was 25 times greater than in the cases without anomalies. Another type of defect associated with the use of misoprostol was terminal transverse limb defect: the odds of exposure to misoprostol was 12 times greater in the children affected by this anomaly than in those without it. The results from the meta-analysis, particularly those presented in Figures 3 and 4, show that the statistical treatment utilized did improve the precision of the effect estimates from the individual studies, which presented small numbers of cases.

During the process of selecting the articles, four articles that dealt with the teratogenic effect of misoprostol comparatively were eliminated. Among these four articles were two cross-sectional studies [21,25], one exposed-control study [9] and one cohort study [10], which had marked differences in the sample selection criteria and the length of follow-up for the pregnant

women. To eliminate the heterogeneity resulting from these important methodological differences, only the case-control studies were kept in the review.

All the studies identified in the present review exclusively evaluated the teratogenic effects from prenatal exposure to misoprostol. This was a reflection of the need to confirm hypotheses raised by case reports published in the 1990s. However, the question of the risk from other adverse effects resulting from prenatal exposure has still not been answered.

Despite the adoption of rigorous methodology for a complete review of the literature supported by the international recommendations for systematic reviews, the small number of studies analyzed gives rise to some comments. One factor involved is the difficulty in measuring the exposure to misoprostol in countries like Brazil, where the high consumption of medications for abortifacient purposes contrasts with the prohibition of sales in pharmacies and drugstores. Another reason is the difficulty in carrying out case-control studies, in comparison with cross-sectional studies and case reports. Methodological problems exist in relation to both selecting the controls for the cases with congenital anomalies and measurement while blinded to the exposure factors. These may compromise the conclusions from studies in progress and the generalizations from their results.

The results from investigating associations between misoprostol and any type of congenital defect presented significant heterogeneity, which was observed even after sensitivity analysis. Among the possible causes of such heterogeneity, differences in the inclusion criteria for participants can be highlighted. In one of the studies, the primary objective was to assess the risk factors for mortality among children with very low birth weight. For this reason, both the cases and the controls presented birth weights of less than 1500 g [12]. In another study, for cases to be included in the study, they had to present disruptions of solely vascular origin [15]. On the other hand, no restriction was placed on the type of defect or other clinical characteristics of the patients by Orioli & Castilla [14]. The differences in defining the cases extended to the criteria for selecting the controls. While for Brasil et al. [12] the only criteria adopted were the birth weight and absence of congenital anomalies, for Orioli & Castilla [14], controls had to be the same sex and born in the same hospital as the case, but without any diagnosis of anomaly. In the study by Vargas et al. [15], the patients had to present congenital anomalies that were not caused by vascular disruption, for them to be accepted as controls.

With regard to possible bias in the mother's memory regarding exposure to misoprostol during the pregnancy, different control groups were taken in three studies: sick controls patients, but without a diagnosis of congenital defects [14]; controls with a diagnosis of a neural-tube defect [13]; and controls with congenital defects classified as not to be caused by vascular disruption [15].

In addition to the limitations relating to the small number of studies analyzed and the methodological differences between the studies, the non-inclusion of unpublished studies may generate a publication bias. The instruments for measuring the exposure to misoprostol (structured or unstructured interview) and interviewer (researcher or the attending doctor) may have varied greatly between the studies. In addition to this, three studies did not mention any attempt at blinding the personnel involved in interviewing the mothers.

Among the hypotheses for explaining the pathogenesis of Möbius sequence and terminal transverse limb defects, the hypothesis of a vascular etiology proposal by Bavinck & Weaver [26] is biologically plausible. Möbius sequence would result from premature regression of the primitive trigeminal arteries and/or delayed formation of these, or obstruction in the basilar and/or vertebral arteries. Interruption of the subclavian artery distal to the origin of the internal thoracic artery causes isolated terminal transverse limb defects. Possible causes of interruption of the embryonic blood supply are intrinsic and extrinsic mechanical factors, normal and abnormal embryological events, and environmental causes such as exposure to medications [26].

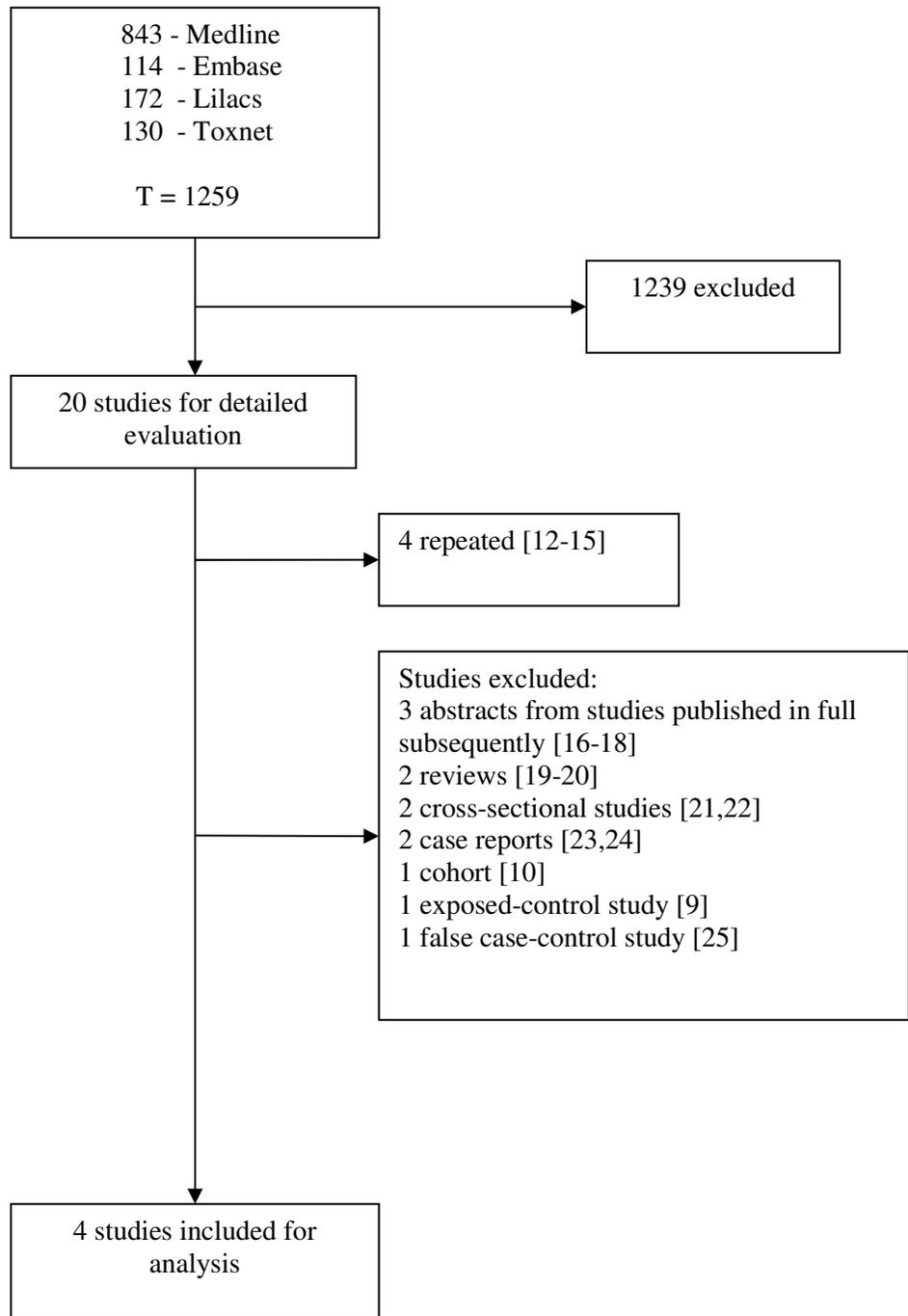
In conclusion, this review provides stronger evidence than previously available regarding the teratogenic risk from misoprostol, which previously had come from case reports and individual observational studies. Prenatal exposure to misoprostol is associated with an increased risk of Möbius sequence and terminal transverse limb defects. Further investigations are needed for elucidating whether this drug can cause other congenital defects from vascular disruption, such as arthrogriposis, which presented an association with prenatal use of misoprostol in one of the studies [14].

## References

1. Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63:131-9.
2. Gonzalez CH, Dias MJM. Congenital malformation in children exposed to misoprostol in utero. *Front Fetal Health* 1999;1:15.
3. Coêlho HLL, Teixeira AC, Santos AP, Forte EB, Morais SM, La Vecchia C et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993;341:1261-3.
4. Fonseca W, Misago C, Freitas P, Santos E, Fernandes L, Correia L. Sócio-demographic, reproductive, and clinical characteristics of abortion patients hospitalized in southern Brazil. *Reports in Public Health* 1998;14:279-86.
5. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:503-10.
6. Fonseca W, Alencar AJC, Mota FSB, Coelho HLL. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet* 1991; 338:56.
7. Gonzalez CH, Vargas FR, Perez ABA, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ et al. Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 47:59-64.
8. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 1624-7.
9. Schuler L, Pastuszak AL, Sanseverino MTV, Oriolli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod.Toxicol.* 1999;13:147-51.
10. da Silva-Dal Pizzol T, Tierling VL, Schüler-Faccini L. Sanseverino MTV, Mengue SS. Reproductive results associated with misoprostol and other substances utilized for interruption of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:71-72.
11. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing th quality of nonrandomised studies in meta-analyses [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm).2005.16-7-2005..
12. Brasil R, Coelho HL, D'Avanzo B, La Vecchia C. Misoprostol and congenital anomalies. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2000;9:401-3.
13. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KEFA, Cordello SM, Vargas F et al. Use of misoprostol during pregnancy and Moebius' Syndrome in infants. *N.Engl.J.Med.* 1998;338:1881-5.

14. Oriolli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 2000;107:519-23.
15. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VFA, Sugayama SMM et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am.J.Med.Genet.* 2000;95:302-6.
16. Oriolli IM, Castilla EE. Teratogenicity of misoprostol. *Teratology* 1997; 55: 161.
17. Pastuszak AL, Schuler L, Coelho KEFA, Vargas F, Brunoni D, Speck-Martins CE, Larrandaburu, M. Misoprostol use during pregnancy is associated with an increased risk for Moebius sequence. *Teratology* 1997; 55: 36.
18. Schuler, L., Pastuszak, A. L., Sanseverino, M. T. V., Oriolli, I. M., Brunoni, D., and Koren, G. Pregnancy outcome after abortion attempt with misoprostol. *Teratology* 1997; 55: 36.
19. Alencar Jr CA, Coelho HL, Oliveira FC. Riscos da utilização indiscriminada do misoprostol no abortamento legal. *Femina* 1992;20:728-30.
20. Pohls UG, Steck T, Dietl J. Fetal complications after failed pregnancy termination in the first trimester. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000;204:153-7.
21. Barros SMO, Juliano Y, Moron AF. Growth and development of foetus exposed to Misoprostol and perinatal evaluation. *Acta Paul. Enf.* 1998;11:7-19.
22. Sena M, Ventura L, Miller M, Almeida HC, Leal DB, Brandt CT. Social demographics and pregnancy profile of patients with Moebius sequence. *An.Fac.Med.Univ.Fed.Pernamb.* 2003;48:36-41.
23. Ferreira SM, Ferreira Jr AG, Gomes MLC, Linhares AC, Decourt LV. Detection of cardiovascular abnormalities in the nursery of a general hospital in the Amazon region: correlation with potential risk factors. *Cardiol.Young* 1999;9:163-8.
24. Almeida MBV, Rolim Filho EL, Malheiros HA, Amaral APCA, Almeida RC, Gusmão AMV. Moebius syndrome. *Rev.Bras.Ortop.* 2004;39:382-9.
25. Moreira LMA, Dias AL, Ribeiro HBS, Falcão CL, Felício TD, Stringuetti C et al. Association of the use of abortifacient drugs with congenital malformations. *RBGO* 2001;23:517-21.
26. Bavinck JNB, Weaver, DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klipped-Feil, and Möbius Anomalies. *Am.J.Med.Genet.* 1986;23:903-918.

**Figure 1:** Stages in the selection of the studies.



**Table 1:** Characteristics and assessment of quality of studies.

Study	Year	Cases n	Controls n	NOS – Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale								
				Selection				Comparability		Exposure		
				<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>	<b>C1</b> <sup>1</sup>	<b>C1</b>	<b>E1</b>	<b>E2</b>	<b>E3</b>
Brasil et al [12]	2000	37	387	-	-	-	NA	*	*	-	*	-
Orioli & Castilla [14]	2000	4673	4980	-	*	-	NA	*	*	-	*	-
Pastuszek et al [13]	1998	96	96	*	*	-	NA	-	*	-	*	-
Vargas et al [15]	2000	93	279	-	*	-	NA	*	*	*	*	-

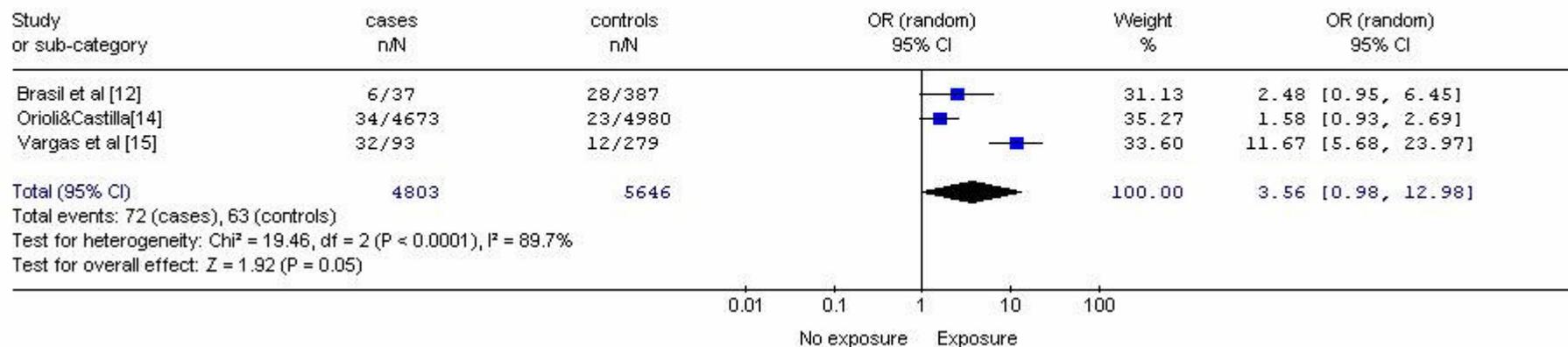
NA = not applicable ; <sup>1</sup> maternal age

**Table 2:** Odds ratio (OR) for congenital anomalies associated with exposure to misoprostol for individual studies reviewed.

Type of congenital anomalies	Study	Year	Exposed	Cases	Controls	OR	IC 95% (random model)	p																																																																		
Any defect	Brasil et al [12]	2000	yes	6	28	2,48	0,95 – 6,45	0,06																																																																		
			no	31	359					Orioli & Castilla [14]	2000	yes	34	23	1,58	0,93 – 2,69	0,09	no	4639	4957		Vargas et al [15]	2000	yes	32	12	11,67	5,68 – 23,97	< 0,00001	no	61	267	Möbius sequence	Pastuszak et al [13]	1998	yes	47	3	29,73	8,80 – 100,45	< 0,00001	no	49	93		Vargas et al [15]	2000	yes	18	6	22,09	7,22 – 67,58	< 0,00001	no	11	81	Terminal transverse limb defects	Orioli & Castilla [14]	2000	yes	3	31	14,39	4,18 – 49,54	< 0,00001	no	31	4608		Vargas et al [15]	2000	yes	9	4
	Orioli & Castilla [14]	2000	yes	34	23	1,58	0,93 – 2,69	0,09																																																																		
			no	4639	4957					Vargas et al [15]	2000	yes	32	12	11,67	5,68 – 23,97	< 0,00001	no	61	267	Möbius sequence	Pastuszak et al [13]	1998	yes	47	3	29,73	8,80 – 100,45	< 0,00001	no	49	93		Vargas et al [15]	2000	yes	18	6	22,09	7,22 – 67,58	< 0,00001	no	11	81	Terminal transverse limb defects	Orioli & Castilla [14]	2000	yes	3	31	14,39	4,18 – 49,54	< 0,00001	no	31	4608		Vargas et al [15]	2000	yes	9	4	9,63	2,66 – 34,78	0,0006	no	18	77						
	Vargas et al [15]	2000	yes	32	12	11,67	5,68 – 23,97	< 0,00001																																																																		
			no	61	267				Möbius sequence	Pastuszak et al [13]	1998	yes	47	3	29,73	8,80 – 100,45	< 0,00001	no	49	93		Vargas et al [15]	2000	yes	18	6	22,09	7,22 – 67,58	< 0,00001	no	11	81	Terminal transverse limb defects	Orioli & Castilla [14]	2000	yes	3	31	14,39	4,18 – 49,54	< 0,00001	no	31	4608		Vargas et al [15]	2000	yes	9	4	9,63	2,66 – 34,78	0,0006	no	18	77																		
Möbius sequence	Pastuszak et al [13]	1998	yes	47	3	29,73	8,80 – 100,45	< 0,00001																																																																		
			no	49	93					Vargas et al [15]	2000	yes	18	6	22,09	7,22 – 67,58	< 0,00001	no	11	81	Terminal transverse limb defects	Orioli & Castilla [14]	2000	yes	3	31	14,39	4,18 – 49,54	< 0,00001	no	31	4608		Vargas et al [15]	2000	yes	9	4	9,63	2,66 – 34,78	0,0006	no	18	77																														
	Vargas et al [15]	2000	yes	18	6	22,09	7,22 – 67,58	< 0,00001																																																																		
			no	11	81				Terminal transverse limb defects	Orioli & Castilla [14]	2000	yes	3	31	14,39	4,18 – 49,54	< 0,00001	no	31	4608		Vargas et al [15]	2000	yes	9	4	9,63	2,66 – 34,78	0,0006	no	18	77																																										
Terminal transverse limb defects	Orioli & Castilla [14]	2000	yes	3	31	14,39	4,18 – 49,54	< 0,00001																																																																		
			no	31	4608					Vargas et al [15]	2000	yes	9	4	9,63	2,66 – 34,78	0,0006	no	18	77																																																						
	Vargas et al [15]	2000	yes	9	4	9,63	2,66 – 34,78	0,0006																																																																		
			no	18	77																																																																					

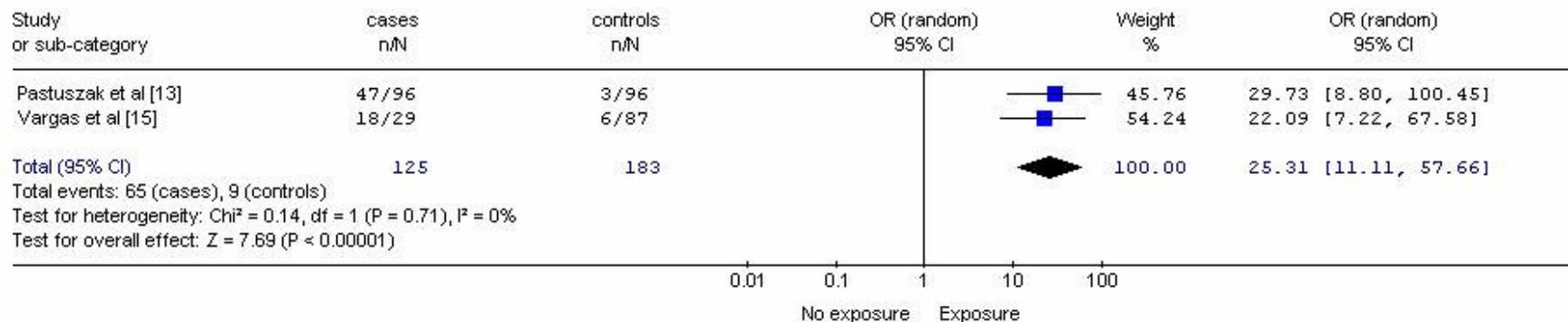
**Figure 2:** Association of any congenital defects with prenatal exposure to misoprostol.

Review: Exposure to misoprostol and congenital anomalies  
 Comparison: 01 Exposure to misoprostol  
 Outcome: 01 Any congenital defect



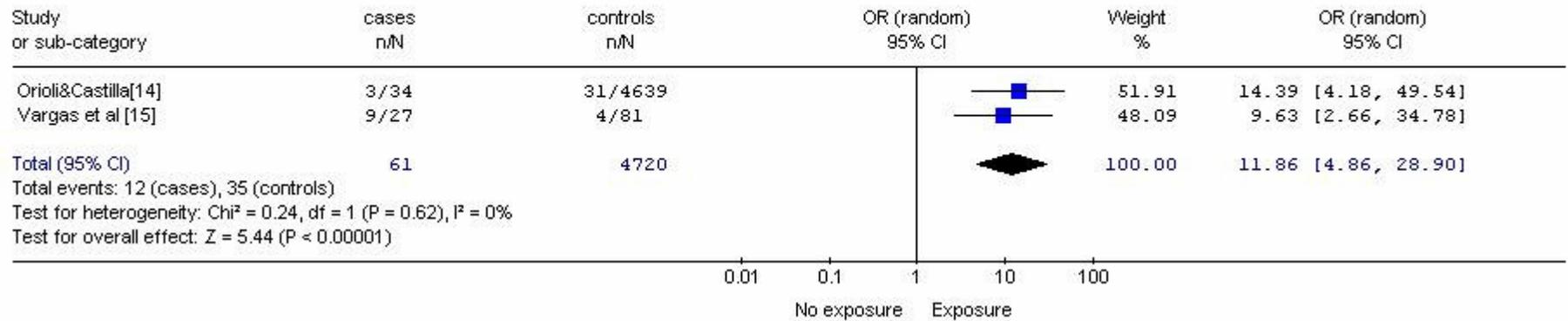
**Figure 3:** Association of Möbius Sequence with prenatal exposure to misoprostol.

Review: Exposure to misoprostol and congenital anomalies  
 Comparison: 02 Exposure to misoprostol  
 Outcome: 01 Möbius sequence



**Figure 4:** Association of terminal transverse limb defects with prenatal exposure to misoprostol.

Review: Exposure to misoprostol and congenital anomalies  
 Comparison: 03 Exposure to misoprostol  
 Outcome: 01 Terminal transverse limb defects



### **3.2 Artigo 2**

#### **Exposição ao Misoprostol e Hormônios Durante a Gravidez e Risco de Anomalia Congênita e Outros Eventos Adversos Perinatais**

#### **Exposure to Misoprostol and Hormones During Pregnancy and the Risks of Congenital Abnormality and Other Adverse Perinatal Events**

**Tatiane da Silva Dal Pizzol**<sup>1,2</sup>

**Vera Lúcia Tierling**<sup>1</sup>

**Lavinia Schüller-Faccini**<sup>1,3</sup>

**Maria Teresa Vieira Sanseverino**<sup>3</sup>

**Sotero Serrate Mengue**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS

<sup>2</sup> Universidade de Passo Fundo, RS

<sup>3</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS

Correspondência:

Tatiane da Silva Dal Pizzol  
Faculdade de Medicina. UFRGS  
Ramiro Barcelos, 2600,4º andar.  
Porto Alegre, RS. Cep 90035-003.  
e-mail: tatiane@saude.upf.br

## Resumo

**Introdução:** No Brasil, o misoprostol tem sido utilizado clandestinamente, em tentativas de aborto ilegal, gerando um risco aumentado à mãe e ao feto nos casos de falha abortiva. Tendo em vista a escassez de evidências baseadas em estudos populacionais sobre as complicações decorrentes do uso de misoprostol durante a gravidez, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação do uso do misoprostol e de outros produtos popularmente usados para induzir a menstruação, com eventos adversos no feto e recém-nascido. **Métodos:** Trata-se de uma coorte de 4856 mulheres com 20 anos de idade ou mais, arroladas entre a 21<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana de gestação e acompanhadas até o parto, procedentes de serviços de pré-natal do SUS localizados em seis capitais brasileiras. Foram analisados o uso relatado de misoprostol e outros produtos para induzir a menstruação durante qualquer período da gestação e o risco de anomalia congênita, morte intra-uterina e nascimento pré-termo. **Resultados:** 707 gestantes (14,6%) relataram o uso de produtos para induzir a menstruação, dos quais os mais citados foram chás, hormônios sexuais e misoprostol. Após ajustamento para potenciais confundidores, foi verificado um risco aumentado para anomalias congênitas associado ao uso de misoprostol (RC 2,64; IC 95% 1,03 – 6,75) e hormônios sexuais (RC 2,24; IC 95% 1,06- 4,74). Para os desfechos morte intra-uterina e nascimento pré-termo, não foi verificada qualquer associação com o uso de misoprostol, hormônios ou chás. **Conclusão:** Os resultados deste estudo sugerem que o uso de misoprostol ou hormônios sexuais durante a gravidez aumenta o risco de nascimento de crianças com anomalia congênita. **Palavras-chave:** misoprostol; hormônios sexuais; resultado da gravidez, anormalidades, morte fetal, prematuro, estudo de coorte.

## Abstract

**Introduction:** In Brazil, misoprostol has been utilized clandestinely in illegal abortion attempts, causing increased risk to the mother, and to the fetus in cases of failure to abort. In view of the scarcity of evidence based on population studies regarding complications from misoprostol use during pregnancy, the objective of this study was to evaluate associations between the use of misoprostol and other substances popularly used for inducing menstruation, and adverse events among fetuses and newborns. **Methods:** This was a cohort of 4856 women aged 20 years or over who were enrolled between the 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> weeks of pregnancy and followed up until delivery.

They were from SUS (Brazilian National Health System) prenatal services located in six Brazilian state capitals. The reported use of misoprostol and other substances for inducing menstruation at any time during the gestation was analyzed, along with the risks of congenital abnormalities, intra-uterine death and prematurity. **Results:** 707 pregnant women (14.6%) reported that they used substances for inducing menstruation, among which teas, sexual hormones and misoprostol were the ones most often cited. After adjusting for potential confounding factors, it was found that misoprostol (OR: 2.64; 95% CI: 1.03-6.75) and sexual hormone use (OR: 2.24; 95% CI: 1.06-4.74) were associated with increased risk of congenital abnormalities. For the outcomes of intra-uterine death and prematurity, no association with misoprostol use, hormones or teas was found. **Conclusion:** The results from this study suggest that misoprostol or sexual hormone use during pregnancy increases the risk that children with congenital abnormalities will be born. **Key words:** misoprostol; sexual hormones; pregnancy outcome; abnormalities; fetal death; prematurity; cohort study.

## **Introdução**

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 (PGE1), aprovado originalmente para a prevenção e tratamento de úlcera gástrica. A efetividade em abortos médicos eletivos, indução do parto, evacuação do útero pós-morte fetal, hemorragia pós-parto e maturação cervical tem sido muito investigada, particularmente em países onde o aborto é legalizado<sup>1,2</sup>.

No Brasil, o misoprostol transformou-se no recurso mais popular para induzir o aborto, sendo essa prática ilegal, com apenas dois excludentes de criminalidade: casos em que a gestante corre risco de vida e em gestações resultantes de estupro. O uso do misoprostol por mulheres que procuram ajuda nos serviços de emergência por abortos incompletos chama a atenção para o risco à saúde materna decorrente desse uso. Além do misoprostol, medicamentos contendo estrógenos e progestágenos foram relacionados com tentativas de aborto<sup>3-6</sup>.

O risco à saúde materna não é o único problema associado ao uso indiscriminado de substâncias abortivas. Ensaio clínico controlado demonstram que a falha abortiva com o uso de misoprostol em abortos médicos pode ultrapassar 10%, exigindo o emprego de método abortivo adicional para consumação do aborto<sup>1</sup>. O uso isolado do misoprostol é

significativamente menos efetivo que combinações com mifepristona, metrotexato ou tamoxifeno, não sendo recomendado nos casos de aborto médico no primeiro trimestre de gestação<sup>1,7</sup>. Nas condições em que o aborto ilegal é comumente realizado, sem assistência médica adequada e com o emprego de doses inadequadas, o uso do misoprostol pode não interromper a gestação, gerando ansiedade quanto ao risco para o feto<sup>8</sup>. Relatos de casos e estudos de caso-controle sugerem que o uso de misoprostol em abortos mal sucedidos pode estar associado a anomalias congênitas, entre as quais se destacam defeitos de nervos cranianos<sup>9</sup> e Sequência de Möbius<sup>10,11</sup>. Revisão sistemática de estudos de caso-controle sobre os efeitos adversos do misoprostol no resultado da gravidez revelou que a exposição pré-natal ao misoprostol aumenta a chance de Sequência de Moebius e redução transversa de membros em relação aos indivíduos não-expostos<sup>12</sup>. Entretanto, ainda não há evidências sobre o risco de outras anomalias e de outros eventos adversos perinatais.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre o uso do misoprostol e de outros produtos popularmente usados para induzir a menstruação e eventos adversos no feto e recém-nascido.

## **Métodos**

O presente trabalho é uma análise secundária do Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (EBDG), uma coorte multicêntrica, que investigou diabetes e intolerância à glicose em grávidas, em relação à prevalência, fatores de risco, incidência de complicações obstétricas e neonatais, fatores prognósticos e critérios diagnósticos. A primeira fase do estudo incluiu o arrolamento das gestantes, realização da entrevista, de medidas antropométricas e de um teste de tolerância à glicose. Na segunda fase, foi realizado o acompanhamento da gestação, através da revisão dos prontuários. A terceira fase foi composta pelas informações sobre o parto e o recém-nascido.

Neste trabalho, foram analisados os dados referentes ao uso de misoprostol e de outros produtos para induzir a menstruação durante o período gestacional, levantados na primeira fase do EBDG. A amostra foi composta por mulheres com 20 anos de idade ou mais, que se encontravam entre a 21<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana de gestação, e que foram atendidas em serviços de pré-natal de unidades de saúde do SUS localizadas em Fortaleza (CE), Manaus (AM), Porto Alegre

(RS), Rio de Janeiro (RJ), Salvador (BA) e São Paulo (SP), entre fevereiro de 1991 e junho de 1995. De uma amostra inicial de 5564 gestantes, 4856 (87,3%) apresentaram dados referentes às variáveis preditoras de interesse. O número total de gestantes disponíveis para as análises dos desfechos variou, conforme descrito na seção resultados.

Os dados relativos aos critérios de inclusão foram obtidos no prontuário da gestante ou na carteira do pré-natal. Nas ocasiões em que era a primeira consulta, os dados podiam ser obtidos diretamente com a gestante. Aquelas com história de Diabetes Mellitus anterior à gravidez foram excluídas.

A entrevista foi estruturada para responder questões relacionadas com aspectos sócio-demográficos, além das questões sobre o uso de tabaco, álcool, drogas e história reprodutiva. Variáveis relacionadas com a gestação em curso, o parto e condições de saúde do neonato foram coletadas do prontuário da mãe. Para investigar o uso específico de produtos para induzir a menstruação, foi perguntado: “Para descobrir se estava grávida, a Sra. utilizou algum tipo de remédio para vir a menstruação?”.

Os desfechos analisados foram morte intra-uterina (feto morto), anomalia congênita e nascimento pré-termo. Os dados referentes ao diagnóstico de anomalia congênita e morte intra-uterina foram coletados no prontuário da mãe. As anormalidades congênitas foram classificadas de acordo com a Nona Classificação Internacional de Doenças. Morte intra-uterina foi definida como a morte de um produto da concepção, antes da sua expulsão completa do corpo da mãe, independente da duração da gravidez. O nascimento de um recém-nascido com menos de 37 semanas completas de gestação foi classificado como nascimento pré-termo. Ambas as definições seguem as classificações estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde.

A composição de cada um dos produtos referidos pelas gestantes foi identificada com o auxílio do Catálogo Brasileiro de Especialidades Farmacêuticas, Dicionário de Especialidades Farmacêuticas, edições de 1984 até 1995 e através das bulas dos medicamentos.

Os dados foram armazenados usando o programa Epi-Info versão 6.04b e analisados no programa SPSS versão 13.0 para Windows. Para as estimativas da razão de chances (RC) ajustada para potenciais confundidores relatados na literatura, foi desenvolvida modelagem por regressão logística. Na primeira etapa da construção do modelo, foram examinados vários fatores de risco para os desfechos analisados. Para anomalia congênita, foram testados fatores sócio-

demográficos (idade, cor da pele, escolaridade, centro de realização da pesquisa, situação conjugal e IMC pré-gestacional); história reprodutiva (aborto prévio, planejamento da gravidez e paridade); atenção pré-natal (idade gestacional na primeira consulta e número de consultas pré-natal); intercorrências na gestação (diabetes gestacional e distúrbios hipertensivos) e uso de substâncias como fumo e álcool. Para o desfecho morte intra-uterina, foram testados os fatores de risco já citados (com exceção de cor da pele, IMC pré-gestacional e álcool), além das co-variáveis baixo peso ao nascer, nascimento pré-termo, anomalia congênita e hemorragia anteparto. Para o desfecho nascimento pré-termo, foram testados os mesmos fatores de risco testados para anomalia congênita (com exceção de idade gestacional na primeira consulta e álcool), além das co-variáveis altura, hemorragia anteparto, anemia, infecção materna e anomalia congênita.

As variáveis que apresentaram significância estatística, definida como  $p < 0,25$ , nas análises individuais, foram selecionadas para a segunda etapa, em que cada variável era testada separadamente no modelo contendo a variável preditora de interesse. A variável que apresentasse a melhor contribuição, verificada pela razão de verossimilhança, era adicionada ao modelo. Na seqüência, o modelo contendo a variável fixada na etapa anterior era testado para as variáveis restantes. Esse procedimento foi sucessivamente realizado até que não mais fosse observada contribuição estatisticamente significativa para o modelo, verificado pelo valor da razão de verossimilhança e  $p > 0,05$  correspondente.

## **Resultados**

Foram analisadas 4856 gestantes acompanhadas desde o arrolamento até a alta hospitalar pós-parto. A tabela 1 apresenta a distribuição das principais características sócio-demográficas das gestantes incluídas no estudo.

Das gestantes analisadas, 707 gestantes (14,6%) declararam ter usado algum remédio para induzir a menstruação, dos quais os mais citados foram chás, hormônios e misoprostol (tabela 2).

Entre os hormônios sexuais citados pelas gestantes, destacaram-se combinações de estrógenos e progestágenos presentes nos contraceptivos orais, medroxiprogesterona injetável e a

associação normetandrona e metilestradiol. O grupo dos chás incluiu diversas espécies vegetais, tais como sene, marcela e quinino.

Para investigar a associação entre o uso de misoprostol, hormônios sexuais ou chás e anomalia congênita, foram analisados os dados de 4693 gestantes. Foram excluídos 163 casos pela ausência de informações sobre o desfecho. A tabela 3 mostra associação positiva entre o uso de misoprostol e anomalia congênita, ajustado para centro de realização da pesquisa (RC 2,64; IC 95% 1,03 – 6,75). As anomalias que ocorreram na amostra de gestantes que fizeram uso do misoprostol foram: sindactilia, pé torto, meningomielocele, microcefalia e defeito de unhas do quirodáctilo. A tabela revela ainda associação positiva entre hormônios e anomalias congênitas, ajustado para centro de realização da pesquisa (RC 2,24; IC 95% 1,06 – 4,74). Nenhuma associação foi verificada entre chás e o desfecho analisado.

Na análise sobre a associação entre o uso de misoprostol, hormônios sexuais ou chás e morte intra-uterina, foram excluídos 48 casos sem registros do desfecho em questão, totalizando 4808 casos analisados. Na análise bruta o uso de misoprostol mostrou associação positiva com morte intra-uterina (RC 2,71; IC 95% 1,16 – 6,33) (tabela 4). No entanto, a associação não permaneceu após controle para peso ao nascer, nascimento pré-termo, anomalia congênita e centro de realização da pesquisa. Nenhuma associação foi verificada entre hormônios ou chás e morte intra-uterina.

Após exclusão de 13 casos sem registro da idade gestacional ao nascimento, a amostra analisada para o desfecho nascimento pré-termo foi composta por 4843 casos. Conforme mostra a tabela 5, nenhuma associação foi verificada entre o uso dos produtos analisados e nascimento pré-termo.

## **Discussão**

Nesta coorte de gestantes atendidas em serviços de pré-natal de seis capitais brasileiras, foi verificado que fetos expostos ao misoprostol apresentaram um risco de anomalia igual a 2,64 vezes (IC 95% 1,03 – 6,75) o risco de anomalia de fetos não-expostos, quando diagnosticado ao nascimento. Associação positiva também foi verificada entre o uso de hormônios sexuais e anomalias congênitas.

Os dados disponíveis na literatura sobre os efeitos teratogênicos do misoprostol, provenientes de relatos de casos e estudos de caso-controle cujos casos representam diversos tipos de anomalias congênitas apresentam resultados conflitantes. Em uma análise de 4673 casos de defeitos congênitos registrados no Brasil entre 1989 e 1998, não foram verificadas diferenças nas taxas de exposição ao misoprostol entre recém-nascidos com anomalias (34/4673) em relação ao grupo controle (23/4980), constituído por recém-nascidos sem anomalias<sup>13</sup>. Brasil et al.<sup>14</sup> verificaram uma associação positiva entre o uso de misoprostol e vários tipos de anomalias congênitas em recém-nascidos de muito baixo peso, com significância limítrofe, após ajustamento para idade materna e peso ao nascer (RC 2,4; IC 95% 1,0 – 6,2). Nesse estudo, os controles também apresentavam peso inferior a 1500 , mas sem diagnóstico de qualquer anomalia congênita.

Com o intuito de evitar os potenciais vieses decorrentes da seleção de controles sadios, Vargas et al.<sup>15</sup> compararam 93 crianças apresentando diferentes anomalias por disrupção vascular com 279 controles com diagnóstico de anomalias menores ou cromossômicas, entre outros defeitos não causados por disrupção vascular. A exposição pré-natal ao misoprostol foi identificada em 32 casos (34,4%) e em 12 controles (4,3%) (RC 22; IC 95% 7,3 – 81,3).

No presente estudo, as anomalias congênitas observadas, associadas ao misoprostol, classificam-se em anomalias do sistema nervoso (meningomielocoele e microcefalia), anomalias do sistema osteomuscular (pé torto e sindactilia) e anomalias do tegumento (unhas de quirodactilo). Essas anomalias podem estar relacionadas à disrupção vascular, resultante do dano ou interrupção do desenvolvimento normal da vascularização no embrião e no feto, de acordo com mecanismo proposto por Bouwes-Bavinck & Weaver<sup>16</sup>.

Os principais hormônios associados às anomalias congênitas foram a combinação de normetandrona e metilestradiol e contraceptivos hormonais compostos por levonorgestrel e etinilestradiol. Na época em que os dados foram coletados, a combinação normetandrona/metilestradiol e o acetato de medroxiprogesterona eram popularmente utilizados como teste de gravidez ou com a intenção de provocar abortamento<sup>17</sup>. As seguintes anomalias foram associadas ao uso de hormônios na presente análise: polidactilia, associada ou não a sindactilia (3 casos), sindactilia (1), escoliose congênita (1), atresia de coana direita (1), genitália ambígua (1) e hipertrofia de pequeno lábio (1). Embora diversas publicações na década de 70 tenham relacionado o uso de hormônios sexuais durante a gravidez com defeitos congênitos,

metanálises de estudos de coorte e de caso-controle revelaram que combinações de estrógenos e progestágenos não estão associadas com um risco aumentado de anomalias congênitas, em geral<sup>18</sup> ou de malformações genitourinárias, em particular<sup>19</sup>.

Os casos de pseudo-hermafroditismo e masculinização da genitália verificado nesta análise pode ser explicado pelo uso de doses elevadas de medicamentos contendo hormônios sexuais não como método contraceptivo ou como diagnóstico de gravidez, mas sim para tentar interromper a gestação. Revisões da literatura sugerem que o grau de masculinização ou de diferenciação sexual anormal é dose-dependente<sup>19,20</sup>, de modo que não há evidências de risco teratogênico associado ao uso inadvertido durante a gravidez de hormônios sexuais em baixa dosagem<sup>21</sup>.

Embora existam alguns relatos de casos sobre a toxicidade das plantas medicinais que as gestantes entrevistadas neste estudo relataram ter usado para induzir a menstruação, nenhuma associação foi verificada entre o uso de chás e eventos adversos no feto e recém-nascido. A grande diversidade de chás relatados pelas gestantes, incluindo produtos para os quais não foi possível identificar sua composição, em contraposição ao número relativamente pequeno de anomalias congênitas, impede qualquer conclusão sobre potenciais efeitos teratogênicos das plantas medicinais utilizadas, na amostra analisada.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A análise baseia-se em dados secundários, justificando a ausência de informações úteis, como o período da gestação em que o misoprostol foi utilizado e o uso combinado a métodos abortivos não-farmacológicos, que permitiriam uma avaliação mais detalhada do risco teratogênico. Em relação às medidas de desfecho, cabe salientar também que o diagnóstico das anomalias congênitas foi realizado pelo médico que atendeu a criança nos primeiros dias de vida, sem confirmação dos pesquisadores envolvidos no presente estudo.

Os dados disponíveis na literatura sobre os efeitos perinatais do misoprostol resultam, em sua grande maioria, em relatos de casos e estudos de caso-controle, com tamanho de amostras limitadas. Além disso, não incluem outros eventos adversos importantes no resultado da gravidez, com exceção de um estudo exposto-controle desenvolvido por Schüler et al.<sup>22</sup>, que relata um único caso de morte fetal associado ao uso de misoprostol. Nenhum estudo epidemiológico foi localizado na literatura que tenha analisado a associação entre misoprostol e nascimento pré-termo.

A questão do uso do misoprostol, hormônios e outros produtos abortivos durante a gestação envolve problemas de alta complexidade, como o aborto não-médico, o uso irracional de medicamentos e a importância das anomalias congênitas como uma causa proporcionalmente crescente de mortalidade infantil <sup>23</sup>. Nesse contexto, a associação entre o uso de misoprostol ou hormônios sexuais e anomalia congênita verificada no presente estudo contribui para o conhecimento sobre o potencial teratogênico desses produtos utilizados pelas mulheres para a indução da menstruação, mas com provável intenção abortiva. Por outro lado, a grande diversidade de chás referidos pelas gestantes, formando um grupo amplo e heterogêneo, impossibilita qualquer conclusão sobre a associação entre chás e eventos adversos no resultado da gestação, na amostra analisada.

## Referências

- (1) Golderg AB, Greenberg BS, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-46.
- (2) Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:503-510.
- (3) Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and ilegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993; 341:1258-1251.
- (4) Coêlho HLL, Teixeira AC, Santos AP, Forte EB, Morais SM, La Vecchia C et al. Misoprostol and ilegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993; 341:1261-1263.
- (5) Misago C, Fonseca W, Correia LL, et al. Determinants of abortion among women admitted to hospitals in Fortaleza, North Eastern Brazil. *Int J Epidemiol* 1998; 27:833-839.
- (6) Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. Prevalence and Clinical Correlates of Unsuccessful Use of Drugs to Induce Menstruation. *Contraception* 1998; 57:93-97.
- (7) Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion (Cochrane Review). *Biblioteca Cochrane* 2005;(2).
- (8) Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy of misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991; 338:247.
- (9) Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351:1624-1627.

- (10) Pastuszak AL, Shüler L, Speck-Martins CE. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' Syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338:1881-1885.
- (11) Gonzalez CH, Vargas FR, Perez ABA, et al. Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven brazilian children associated with misoprostol use in first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 47:59-64.
- (12) da-Silva-Dal-Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2006; 22(in press).
- (13) Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:519-523.
- (14) Brasil R, Coêlho HLL, D'Avanzo B, La Vecchia C. Misoprostol and Congenital Anomalies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000; 9:401-403.
- (15) Vargas FR. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 95:302-306.
- (16) Bouwes-Bavinck JN, Weaver DD. Suclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius Anomalies. *Am J Med Genet* 1986; 23:903-918.
- (17) Mercucci VL, Bonfim JRA. Casos de desinformação farmacêutica: drogas EP de alta dosagem, acetato de medroxiprogesterona e misoprostol. In: Wolffers I, Hardon A, Janssen J, editors. *O Marketing da Fertilidade*. São Paulo: Hucitec, 1991: 113-138.
- (18) Bracken MB. Oral contraception and congenital malformation in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990; 76:552-557.
- (19) Raman-Wilms T, Tseng AL, Wighardt S, et al. Fetal genital effects of first-trimester sex hormones exposures: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:141-149.
- (20) Schardein JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology* 1980; 22:251-270.
- (21) Friedrich C, Troviscal LP, Missaglia V. Hormônios. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Shüler L, editors. *Manual de Teratogênese*. Porto Alegre: Editora da Universidade, 2001: 199-206.
- (22) Shüler L, Pastuszak AL, Sanseverino MTV, et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 1999; 13:147-151.
- (23) Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54:660-666.

**Tabela 1:** Características sócio-demográficas das 4856 gestantes estudadas nas seis capitais brasileiras. Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. 1991-1995.

Característica	n *	%
<b>Idade</b>		
20 a 24	1635	33,7
25 a 29	1518	31,2
30 a 48	1703	35,1
<b>Escolaridade</b>		
< 8 anos	2186	45,1
8 a 11 anos	2225	45,9
≥ 12 anos	433	8,9
<b>Cor da pele</b>		
Branca	2132	43,9
Não branca	2724	56,1
<b>Número de filhos</b>		
0	1302	30,1
1	1411	32,6
2 ou mais	1613	37,3
<b>Situação conjugal</b>		
Tem companheiro	4496	92,7
Não tem	354	7,3
<b>Gravidez planejada</b>		
Sim	1605	33,1
Não	3242	66,9
<b>Centro de pesquisa</b>		
Porto Alegre	1093	22,5
Fortaleza	1030	21,2
São Paulo	976	20,1
Salvador	844	17,4
Rio de Janeiro	471	9,7
Manaus	442	9,1

\* A variação no total de gestantes nas categorias resulta de dados ausentes relacionados a cada variável em questão.

**Tabela 2:** Produtos utilizados para induzir a menstruação. Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. 1991-1995 (n=4856)

Produto	n	%
Chás	243	34,4
Hormônios sexuais	200	28,3
Misoprostol	120	17,0
Outras *	144	20,3
Total	707	100,0

\* Analgésicos, anti-inflamatórios e produtos cuja composição não foi identificada (“coquetel”, “medicamento para iniciar a menstruação”, entre outras denominações dadas pelas gestantes).

**Tabela 3:** Razão de chances (RC) não ajustada e ajustada para anomalia congênita. Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. 1991-1995.

	Exposto		Não exposto		<b>RC não ajustada (IC95%) n=4693</b>	<b>RC ajustada * (IC 95%) n=4693</b>
	%	n/total	%	n/total		
Misoprostol	4,24	5/118	1,77	81/4575	2,46 (0,98 – 6,17)	2,64 (1,03 – 6,75)
Hormônios	4,14	8/193	1,73	78/4500	2,45 (1,17 – 5,15)	2,24 (1,06 – 4,74)
Chás	2,48	6/242	1,80	80/4451	1,39 (0,60 – 3,22)	1,66 (0,70 – 3,89)

\* Ajustado para centro de realização da pesquisa.

**Tabela 4:** Razão de chances (RC) não ajustada e ajustada para morte intra-uterina. Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. 1991-1995.

	Exposto		Não exposto		<b>RC não ajustada (IC95%) (n=4808)</b>	<b>RC ajustada * (IC 95%) (n=4552)</b>
	%	n/total	%	n/total		
Misoprostol	5,04	6/119	1,92	90/4689	2,71 (1,16 – 6,33)	1,57 (0,36 – 6,84)
Hormônios	1,01	2/198	2,04	94/4610	0,49 (0,12 – 2,00)	0,93 (0,22 – 3,97)
Chás	1,68	4/238	2,01	92/4570	0,83 (0,30 – 2,28)	1,12 (0,34 – 3,74)

\*Ajustado para: centro de realização da pesquisa, peso ao nascer (< 2500 g), nascimento pré-termo (< 37 semanas completas) e anomalia congênita.

**Tabela 5:** Razão de chances (RC) não ajustada e ajustada para nascimento pré-termo. Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional. 1991-1995.

	Exposto		Não exposto		<b>RC não ajustada (IC95%) n=4843</b>	<b>RC ajustada * (IC 95%) n=4348</b>
	%	n/total	%	n/total		
Misoprostol	17,65	21/119	15,64	739/4724	1,16 (0,72 – 1,86)	0,84 (0,50 – 1,43)
Hormônios	12,50	25/200	15,83	735/4643	0,76 (0,50 – 1,16)	0,75 (0,47 – 1,21)
Chás	17,28	42/243	15,61	718/4600	1,13 (0,80 – 1,59)	0,91 (0,63 – 1,32)

\* Ajustado para: escolaridade (< 8 anos), altura da mãe (< 155 cm), centro de realização da pesquisa, IMC pré-gestacional, número de consultas pré-natal (< 6 consultas), aborto prévio, hipertensão prévia e hemorragia anteparto.

### 3.3 Artigo 3

**Exposição a Sais de Ferro Durante a Gravidez e Risco de Nascimento Pré-Termo e Baixo  
Peso ao Nascer: um estudo de coorte multicêntrico**

**Exposure to Iron Salts during Pregnancy and the Risks of Prematurity and Low Birth  
Weight: a multicenter cohort study**

**Tatiane da Silva Dal Pizzol <sup>1</sup>**

**Sotero Serrate Mengue <sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Professor do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondência:

Tatiane da Silva Dal Pizzol  
Faculdade de Medicina. UFRGS  
Ramiro Barcelos, 2600,4º andar.  
Porto Alegre, RS. Cep 90035-003.  
e-mail: tatiane@saude.upf.br

## Resumo

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a associação da utilização de ferro profilático ou terapêutico no nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer em serviços de pré-natal de seis capitais brasileiras. **Métodos:** Os dados foram obtidos do Estudo Brasileiro sobre Diabetes Gestacional, coorte multicêntrica acompanhada entre 1991 e 1995. Características sócio-demográficas e o uso referido de sais de ferro isolado ou associado a vitaminas foram obtidos por meio de um questionário estruturado. O uso prescrito, desfechos e demais variáveis analisadas foram coletadas no prontuário da mãe e do neonato. **Resultados:** A prevalência de anemia entre as 3865 gestantes analisadas foi de 31,3%. Entre as gestantes anêmicas, 70,9% utilizavam sais de ferro e entre as não-anêmicas, o percentual foi de 51,5%. Após ajustamento para potenciais confundidores, sais de ferro prescrito associou-se a menor incidência de nascimento pré-termo em gestantes anêmicas (RC 0,57 IC 95% 0,40 – 0,80) mas não em não-anêmicas; para as demais exposições, as associações não foram estatisticamente significativas. Não se detectou associação entre o uso de sais de ferro e/ou vitaminas e baixo peso ao nascer, estratificado para anemia. **Conclusões:** Os resultados sugerem que o uso de sais de ferro em gestantes não-anêmicas não apresenta benefícios clínicos para o recém-nascido, especificamente para nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer. Em gestantes com níveis de hemoglobina inferiores a 11 g/dl, a redução no risco de nascimento pré-termo associada ao uso de ferro prescrito representa um benefício clínico importante para o recém-nascido. **Palavras-chave:** gravidez, sais de ferro, multivitaminas, anemia, prematuro, baixo peso ao nascer.

## Abstract

**Objective:** The objective of the present study was to evaluate the association between the utilization of prophylactic or therapeutic iron in cases of prematurity and low birth weight, at prenatal services in six Brazilian state capitals. **Methods:** The data were obtained from the Brazilian Study on Gestational Diabetes, a multicenter cohort followed up between 1991 and 1995. Sociodemographic characteristics and the reported use of iron salts on their own or in association with vitamins were obtained by means of a structured questionnaire. The prescribed use, outcomes and other variables analyzed were collected from the mother and newborn's medical records. **Results:** The prevalence of anemia among the 3865 pregnant women analyzed

was 31.3%. Among the anemic pregnant women, 70.9% were using iron salts and this percentage was 51.5% among the non-anemic women. After adjusting for potential confounding factors, prescribed use of iron salts on their own was associated with lower incidence of pre-term birth among anemic pregnant women (OR: 0.57; 95% CI: 0.40 – 0.80) but not among non-anemic women. For the other exposures, the associations were not statistically significant. No association was detected between the use of iron salts and/or vitamins and low birth weight. **Conclusions:** The results suggest that the use of iron salts for non-anemic pregnant women does not present clinical benefits for newborns, and specifically for prematurity and low birth weight. For pregnant women with hemoglobin levels less than 11 g/dl, the protective effect observed from the use of prescribed iron may represent an important clinical benefit for newborns. **Key words:** pregnancy, iron salts, multivitamins, anemia, premature, low birth weight.

### **Introdução**

A anemia por deficiência de ferro constitui a carência nutricional mais comum no mundo, afetando principalmente crianças pequenas e mulheres em idade fértil, incluindo gestantes<sup>1,2</sup>. No Brasil, estima-se que de cada 10 gestantes que fazem o pré-natal, três são anêmicas<sup>3</sup>.

A anemia na gestação representa uma questão de interesse à saúde pública pelo provável aumento no risco de morbimortalidade perinatal. Revisão sistemática de dez estudos observacionais publicados na língua inglesa e realizados nos Estados Unidos (4), Reino Unido (1), Holanda (2), China (2) e Zaire (1), sugere um risco levemente aumentado de nascimento pré-termo para anemia diagnosticada em mulheres com menos de 20 semanas de gestação, mas não em gestantes com mais de 30 semanas. Em relação ao peso ao nascer, não foi verificada associação com anemia no início da gestação; entretanto, para anemia no final da gestação foi verificada uma associação negativa (RC 0,80; IC 95% 0,65 – 0,99)<sup>4</sup>. Outra revisão sistemática que incluiu estudos publicados em espanhol e francês, além do inglês, concluiu que as evidências provenientes de estudos com delineamento apropriado sobre a relação causal entre anemia moderada ou severa e os desfechos nascimento pré-termo ou baixo peso ao nascer são inconsistentes<sup>5</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde recomendam a suplementação diária de 60 mg de ferro elementar a todas as gestantes na segunda metade da

gravidez, independente do diagnóstico de anemia <sup>2,6</sup>. Apesar dessa recomendação, existe uma tendência mundial de reduzir a quantidade de ferro profilático, observada pelos ensaios clínicos publicados entre 2003 e 2005 que comparam diferentes esquemas posológicos <sup>7-10</sup>.

As evidências sobre a eficácia dos sais de ferro na melhora dos índices hematológicos em gestantes são fortes. Por outro lado, as informações sobre os benefícios clínicos para a mãe ou o recém-nascido advindos do uso de ferro durante a gestação, tanto em mulheres anêmicas quanto em mulheres não anêmicas são insuficientes, conforme verificado em revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados <sup>1,11</sup>. A maioria dos ensaios clínicos subsequentes à publicação das revisões citadas, avaliando o efeito da suplementação de ferro na incidência de nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer, entre outros desfechos, não encontraram qualquer efeito benéfico decorrente da administração profilática de ferro <sup>7-10</sup>. Poucos estudos observacionais sobre a eficácia dos sais de ferro em desfechos clínicos perinatais foram localizados na literatura, sendo que a maioria tem focado o uso de ferro combinado a outros minerais e vitaminas.

Com o propósito de investigar os benefícios clínicos da administração de sais de ferro em gestantes brasileiras em condições ambulatoriais usuais, o presente estudo avaliou a associação entre a utilização de ferro profilático ou terapêutico e nascimento pré-termo ou baixo peso ao nascer em serviços de pré-natal de seis capitais brasileiras, no período de 1991 a 1995.

## **Métodos**

Os dados do presente trabalho foram obtidos de uma coorte multicêntrica, que investigou diabetes e intolerância à glicose em grávidas, em relação à prevalência, fatores de risco, incidência de complicações obstétricas e neonatais, fatores prognósticos e critérios diagnósticos. A primeira fase da coorte incluiu o arrolamento das gestantes, realização da entrevista, aferição de medidas antropométricas e de tolerância à glicose. Na segunda fase, foi realizado o acompanhamento da gestação, através da revisão dos prontuários, até o parto. A terceira fase foi composta pelas informações sobre o parto e o recém-nascido.

Foram arroladas mulheres com 20 anos de idade ou mais, que se encontravam entre a 21<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana de gestação, e que foram atendidas em serviços de pré-natal do Sistema Único de Saúde (SUS) de Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus, entre fevereiro de 1991 e junho de 1995.

As informações relacionadas com os critérios de inclusão foram obtidas do prontuário da gestante ou da carteira do pré-natal. Nas ocasiões em que a consulta era a primeira do pré-natal, os dados podiam ser obtidos diretamente com a gestante. Aquelas com história de Diabetes Mellitus anterior à gravidez foram excluídas.

As características sociodemográficas das pacientes foram obtidas por intermédio da entrevista realizada na primeira fase do estudo. O uso de sais de ferro declarado foi registrado através de perguntas aberta e farmaco-direcionada incluídas na entrevista, quando as gestantes encontravam-se entre a 21<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semanas de gestação. A identificação das substâncias ativas presentes em cada um dos produtos referidos pelas gestantes foi feita pela consulta a catálogos oficiais e bulas dos medicamentos, quando necessário. A pergunta “A Sra está tomando vitaminas, ferro ou flúor durante esta gravidez?” permitiu a declaração de uso de produtos contendo sais de ferro isolados ou associados a vitaminas, em uma mesma forma farmacêutica ou formas farmacêuticas separadas. O uso de sais de ferro prescrito e de multivitaminas (preparações contendo vitaminas e sais de ferro em associação) foi obtido no prontuário da gestante, durante a segunda fase do estudo. Para fins de análise, foi considerado somente o primeiro registro de prescrição de sais de ferro de cada gestante. As variáveis de exposição “ferro declarado” e “ferro associado a vitaminas declarado” correspondem ao uso referido dos medicamentos até a 28<sup>a</sup> semana de gestação. As variáveis “ferro prescrito” e “ferro associado a vitaminas prescrito” correspondem ao uso durante todo o período gestacional, mas sem confirmação da adesão à prescrição.

Os principais eventos perinatais analisados foram coletados a partir dos registros disponíveis no prontuário da mãe e do neonato. Baixo peso ao nascer foi definido como todo recém-nascido com menos de 2500 g, considerando a primeira medida de peso do recém-nascido obtida após o nascimento. O desfecho nascimento pré-termo foi definido como recém-nascido com menos de 37 semanas completas de gestação.

Gestantes com valores de hemoglobina inferiores a 11.0 g/dl foram classificadas como anêmicas, e gestantes com valor igual ou acima de 11.0 g/dl foram classificadas como não-anêmicas, em concordância com as recomendações da OMS e Ministério da Saúde. Os dados laboratoriais foram obtidos do prontuário da gestante, na segunda fase do estudo, período em que a gestante se encontrava entre o segundo e terceiro trimestre de gravidez. Quando a paciente

apresentava mais de uma medida de hemoglobina, considerava-se o resultado mais baixo. De uma amostra total de 5564 gestantes, 3865 apresentaram registros laboratoriais de hemoglobina, constituindo a amostra inicial analisada. Para as análises preliminares do desfecho nascimento pré-termo, foram excluídos 388 casos sem registro da idade gestacional ao nascimento, totalizando 3477 casos analisados. Para as análises do desfecho baixo peso ao nascer, foram analisados 3404 casos, sendo excluídos 461 casos sem registro do peso do recém-nascido. Devido à ausência de dados sobre a variável ferro associado a vitaminas prescrito foram excluídos, adicionalmente, 388 casos das análises referentes à associação entre essa variável e nascimento pré-termo; para o desfecho baixo peso ao nascer, foram excluídos 562 casos.

A associação entre o uso de ferro isolado ou combinado a vitaminas e a ocorrência de eventos adversos no neonato foi expressa pela razão de chances (RC). Para estimar a significância estatística das associações foi aplicado o teste do qui-quadrado, e os resultados foram apresentados em intervalos de confiança de 95%. Para as estimativas da RC ajustada para potenciais confundidores relatados na literatura, foi desenvolvida modelagem por regressão logística para as variáveis de exposição. Foram examinados vários fatores de risco para nascimento pré-termo, previamente descritos na literatura, incluindo características sócio-demográficas (idade, altura, cor da pele, escolaridade, centro de realização da pesquisa, situação conjugal e índice de massa corporal pré-gestacional), história reprodutiva (aborto prévio e planejamento da gravidez), intercorrências na gestação (diabetes gestacional, distúrbios hipertensivos, anemia, infecção materna e hemorragia anteparto) e outras (ganho de peso total, número de consultas pré-natal, tabagismo e anomalia congênita). Para o desfecho baixo peso ao nascer, foram testadas as seguintes co-variáveis, além das já citadas: paridade, idade gestacional na primeira consulta, sexo do recém-nascido e parto pré-termo. A tabela 1 apresenta as categorias de risco para as co-variáveis disponíveis para análise, no presente estudo.

Na primeira etapa da modelagem, foram selecionadas as variáveis que apresentaram significância estatística, definida como  $p < 0,25$ , nas análises individuais. Em seguida, cada variável selecionada na etapa anterior foi testada separadamente no modelo contendo a variável preditora de interesse. A variável que apresentasse a melhor contribuição, verificada pela razão de verossimilhança, era adicionada ao modelo. Na seqüência, o modelo contendo a variável fixada na etapa anterior era testado para as variáveis restantes. Esse procedimento foi sucessivamente realizado até que não mais fosse observada contribuição estatisticamente

significativa para o modelo, verificado pelo valor da razão de verossimilhança e  $p > 0,05$  correspondente.

Foram mantidas no modelo final as variáveis confundidoras que apresentaram significância estatística ( $p < 0,05$ ) e variáveis de grande importância biológica, mesmo que estatisticamente não-significativas. O centro de realização da pesquisa foi incorporado ao modelo para ajustar às diferenças regionais em relação às características sócio-demográficas das gestantes e à frequência de uso de antianêmicos e vitaminas associadas a antianêmicos, conforme descrito em publicação anterior<sup>12</sup>. Definido o modelo preliminar, foram investigadas as interações entre a variável preditora de interesse e as co-variáveis mantidas no modelo preliminar, sendo selecionadas apenas as interações estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) e que não interferissem na adequação geral do modelo, verificada pelo teste de Hosmer & Lemeshow<sup>13</sup>.

Esse procedimento de análise foi utilizado para toda a amostra e separadamente nos estratos formados pelos níveis de hemoglobina  $< 11.0$  g/dl e  $\geq 11.0$  g/dl, a fim de verificar possíveis diferenças na efetividade dos sais de ferro utilizados em condições profiláticas ou terapêuticas.

Os dados foram armazenados através do programa Epi-Info versão 6.04b e analisados no programa SPSS versão 13.0 para Windows.

O estudo original foi considerado de risco mínimo, por envolver apenas a realização de uma entrevista e de medidas antropométricas, afora o teste de tolerância à glicose. Os dados oriundos dos questionários, objeto de estudo desta análise secundária, foram tratados dentro do princípio da confidencialidade.

## **Resultados**

Das gestantes analisadas, 805 (20,8%) referiram o uso de sais de ferro isolado e 1136 (29,4%), ferro associado a vitaminas. O uso prescrito de sais de ferro isolado foi verificado para 1973 gestantes (51,0%) e de ferro associado a vitaminas prescrito para 890 (23%).

As principais características sócio-demográficas e clínicas das gestantes analisadas são apresentadas na tabela 2. Em relação às gestantes não anêmicas, as anêmicas apresentaram com maior frequência: menor escolaridade, cor da pele não-branca, maior número de filhos, baixo

peso pré-gestacional e ganho de peso total na gestação menor do que o recomendado. Além disso, iniciaram o pré-natal mais tarde e fizeram menos consultas pré-natal que as gestantes não-anêmicas.

A prevalência de anemia na amostra analisada foi de 31,3%, considerando o ponto de corte da hemoglobina em 11 g/dl. A tabela 3 mostra o uso declarado ou prescrito de sais de ferro, multivitaminas ou qualquer um dos grupos de medicamentos, de acordo com a prevalência de anemia.

As tabelas 4 e 5 apresentam as RC brutas e ajustadas para fatores de confusão por meio de regressão logística. Nenhuma interação foi incluída nos modelos finais, utilizando os critérios descritos na seção métodos.

A tabela 4 apresenta as RC não-ajustadas e ajustadas para o desfecho nascimento pré-termo. Na análise bruta, foi verificada uma associação positiva entre ferro declarado e nascimento pré-termo (RC 1,33; IC 95% 1,08 – 1,65), mas negativa para ferro prescrito (RC 0,80; IC 95% 0,67 – 0,96). Os resultados das regressões logísticas para todas as gestantes mostra que a associação se mantém apenas para ferro prescrito, independente da escolaridade, centro de realização da pesquisa, número de consultas pré-natal, IMC pré-gestacional, ganho de peso total, distúrbios hipertensivos e hemorragia anteparto (RC 0,69; IC 95% 0,52 – 0,90). Quando as gestantes foram analisadas separadamente, conforme diagnóstico de anemia, foi observado associação estatisticamente significativa apenas para o grupo com níveis de hemoglobina inferiores a 11.0 g/dl (RC 0,57; IC 95% 0,40 – 0,80).

Em relação ao desfecho baixo peso ao nascer, associação positiva entre ferro combinado com vitaminas e baixo peso ao nascer foi verificada no modelo ajustado para todas as gestantes (RC 1,56; IC 95% 1,08 – 2,26) (tabela 5). Quando estratificado para anemia, a associação não se manteve, tanto nas gestantes anêmicas (RC 0,99; IC 95% 0,55 – 1,79) quanto nas gestantes não anêmicas (RC 1,06; IC 95% 0,61 – 1,84). A tabela 5 mostra ainda uma associação protetora entre ferro prescrito e baixo peso ao nascer na regressão bruta (RC 0,70; IC 95% 0,55 – 0,89), mas não no modelo ajustado para idade, baixa estatura, centro de realização da pesquisa, ganho de peso total, nascimento pré-termo, distúrbios hipertensivos, hemorragia anteparto e tabagismo (RC 0,98; IC 95% 0,69 – 1,39). Ferro associado a vitaminas prescrito mostrou associação protetora

para gestantes não-anêmicas (RC 0,45; IC 95% 0,22 – 0,94), mas nenhuma associação em gestantes anêmicas (RC 1,79 IC 95% 0,89 – 3,61).

## **Discussão**

A prevalência de anemia nas gestantes atendidas pelo SUS em seis capitais brasileiras incluídas nesta análise (31,3%) confirma a estimativa média para as gestantes brasileiras, estabelecida pelo Ministério da Saúde. Entre as gestantes anêmicas, 70,9% utilizavam sais de ferro e 38,7% multivitaminas; entre as não-anêmicas, 51,5% utilizavam sais de ferro e 48,8% multivitaminas. Aliado a esses resultados, as diferenças entre as gestantes anêmicas e não-anêmicas, apresentadas na tabela 3, sugerem que as gestantes anêmicas pertencem a um grupo de menor nível sócio-econômico que utilizam sais de ferro como uma intervenção predominantemente terapêutica, conforme já apontado anteriormente por Mengue et al. <sup>14</sup>. O uso de multivitaminas, por sua vez, ocorre com maior frequência em gestantes não-anêmicas que apresentam maior nível sócio-econômico e que estariam mostrando um maior cuidado com a gestação ao utilizar multivitaminas profilaticamente.

A análise da associação entre ferro prescrito e desfechos adversos no resultado da gravidez revelou uma associação protetora para nascimento pré-termo em gestantes com medidas de hemoglobina sérica inferiores a 11.0 g/dl, mas nenhuma associação em gestantes com níveis normais de hemoglobina. Em relação ao peso ao nascer, foi verificado uma associação protetora do uso de multivitaminas prescritas em gestantes não-anêmicas, mas nenhuma associação em relação às demais exposições avaliadas.

Os estudos localizados na literatura divergem quanto aos efeitos do ferro no nascimento pré-termo em gestantes anêmicas. Macgregor <sup>15</sup>, em estudo observacional realizado no Quênia, comparou a frequência de prematuridade entre 153 gestantes tratadas com sulfato ferroso até a 36ª semana de gestação e 448 gestantes não-tratadas, todas com diagnóstico de anemia moderada ou grave e hospitalizadas para o trabalho de parto. A taxa de nascimentos prematuros foi de 35% no grupo não tratado e de 9% no grupo tratado. Entretanto, nenhum tipo de tratamento estatístico foi utilizado para controle de potenciais fatores de confusão. Hemminki & Rimpelä <sup>16</sup>, comparando o efeito do uso terapêutico com o uso profilático de ferro, em um ensaio clínico com

2912 gestantes finlandesas, não verificaram diferenças no percentual de recém-nascidos prematuros entre os dois grupos analisados. Tendo em vista que a anemia ferropriva tem sido apontada por muitos autores como um fator de risco para nascimento pré-termo, conforme verificado em revisão sistemática<sup>4</sup>, o tratamento da anemia com ferro reduziria a incidência de nascimento pré-termo ao restabelecer os níveis de hemoglobina na gestante.

Por outro lado, o uso de ferro em gestantes com níveis normais de hemoglobina não apresentou qualquer associação com nascimento pré-termo na presente análise, em concordância com Taylor & Lind<sup>17</sup>, em estudo realizado em uma maternidade britânica que comparou 50 gestantes que usaram ferro e ácido fólico com 50 gestantes que não utilizaram qualquer suplemento. Ensaios clínicos contra-placebo que avaliaram o desfecho nascimento pré-termo em gestantes americanas e australianas também não verificaram diferenças significativas na idade gestacional de nascimento entre os grupos<sup>7,8</sup>.

Em relação ao baixo peso ao nascer, uma associação protetora entre ferro prescrito e baixo peso ao nascer verificada na regressão bruta não permaneceu após controle para fatores de confusão. Estudos observacionais anteriores verificaram uma associação protetora<sup>18,19</sup>, enquanto outros não<sup>17,20,21</sup>. As discrepâncias podem ser explicadas pelas diferenças nos critérios de seleção das gestantes e na variável exposição ao ferro. Gofin et al<sup>20</sup>, por exemplo, compararam gestantes que usaram ferro profilático com gestantes que utilizaram ferro terapêutico. Achadi et al<sup>18</sup>, por sua vez, compararam dois grupos que utilizaram diferentes quantidades semanais de ferro, independente dos níveis de hemoglobina. Além disso, alguns estudos controlaram para fatores de confusão<sup>18,21</sup> mas outros não<sup>20</sup>. Em relação aos ensaios clínicos, a maioria não verificou diferença no peso ao nascer de recém-nascidos de mães não-anêmicas que receberam ferro profilático, seja comparado com placebo<sup>8</sup> ou com esquemas posológicos diferentes<sup>9-10</sup>. No ensaio clínico desenvolvido por Hemminki & Rimpelä<sup>16</sup>, citado anteriormente, também não foi observado qualquer efeito do ferro na frequência de baixo peso ao nascer.

Para o grupo que declarou ter utilizado ferro combinado a vitaminas, foi verificada uma associação positiva para baixo peso ao nascer, no modelo ajustado para todas as gestantes. Quando estratificado para anemia, a associação desapareceu tanto nas gestantes anêmicas (RC 0,99; IC 95% 0,55 – 1,79) quanto nas gestantes não anêmicas (RC 1,06; IC 95% 0,61 – 1,84), sugerindo que o aumento no risco de recém-nascidos com baixo peso ao nascer verificado para

todas as gestantes deva ser, possivelmente, uma associação espúria. Nas gestantes que utilizaram multivitaminas sob prescrição, foi verificada uma associação protetora apenas para as gestantes sem anemia (RC 0,45; IC 95% 0,22 – 0,94). Embora resultado semelhante tenha sido reportado anteriormente em gestantes com ingestão deficiente de micronutrientes e maior risco de desfechos adversos no resultado da gravidez <sup>22</sup>, esse achado deve ser interpretado com cautela, pela possibilidade de estar expressando o maior cuidado com a saúde materna ou apenas um resultado falso-positivo decorrente de comparações múltiplas.

Algumas limitações referentes aos dados utilizados nesta análise devem ser consideradas. O suposto benefício do ferro pode estar subestimado, considerando que fatores como dosagem e tempo de uso do medicamento inadequados e baixa adesão das gestantes ao tratamento antianêmico ou à suplementação profilática não foram analisados.

Em relação à medida de hemoglobina como indicador de anemia ferropriva, cabe algumas considerações, aplicáveis não apenas a esta análise, como a grande parte dos estudos sobre intervenções na anemia durante a gestação, sejam ensaios clínicos ou estudos observacionais. Embora a deficiência de ferro seja a causa mais comum de anemia na gestante, várias outras patologias podem ser responsáveis pelas alterações nos níveis normais de hemoglobina sérica, tais como malária, esquistossomose, infecções recentes ou correntes, inflamação crônica, anemias hereditárias e outras deficiências nutricionais, particularmente de ácido fólico e vitamina B12 <sup>5</sup>. Além disso, a ocorrência de expansão do volume plasmático durante a gravidez, com subsequente hemodiluição, pode confundir a relação usual feita entre deficiência de ferro e baixos índices de hemoglobina <sup>23</sup>. Por isso, alguns autores defendem que o diagnóstico de anemia ferropriva deveria ser feito após a combinação do resultado da hemoglobina com o de outra medida bioquímica, como a ferritina sérica ou receptor de transferrina <sup>1,24</sup>. Entretanto, grande parte dos estudos tem utilizado a hemoglobina como único critério diagnóstico, seguindo a definição da OMS para anemia gestacional. No presente estudo, a hemoglobina também foi adotada como único critério diagnóstico de anemia, correspondendo ao exame laboratorial preconizado pelo Ministério da Saúde para diagnóstico de anemia gestacional, considerando sua praticidade e baixo custo.

Os dados da presente análise sugerem que o uso de sais de ferro reduz o risco de nascimento pré-termo quando utilizado em gestantes com níveis de hemoglobina baixos,

fortalecendo as evidências que apontam para benefícios clínicos no resultado da gravidez. A associação, verificada com o uso de ferro prescrito, não foi verificada com o uso declarado. Uma possível explicação para essa diferença é que o período gestacional de cobertura do uso de medicamentos captados pelas questões direcionadas às gestantes na entrevista foi até a 28ª semana, no máximo. O uso prescrito, por outro lado, foi obtido do prontuário da gestante, cobrindo toda a gestação.

Se o uso terapêutico de sais de ferro em gestantes anêmicas parece plausível do ponto de vista biológico e epidemiológico, o mesmo não ocorre para o uso profilático. A prescrição rotineira de sais de ferro para gestantes sem diagnóstico laboratorial de anemia, como medida preventiva, tem sido questionada pela falta de evidências sobre a efetividade desta prática<sup>1,11,25</sup>. Os estudos que atentam para essa questão são, na maior parte, ensaios clínicos, os quais são geralmente delineados para proporcionar condições ideais de utilização dos medicamentos em teste. Além disso, foram realizados, em sua maioria, em populações com características diferentes da população brasileira. Por outro lado, informações derivadas de estudos observacionais, os quais se aproximam mais da prática clínica habitual, são pouco comuns na literatura. Dessa forma, os resultados do presente estudo demonstram de forma inédita a ausência de associação protetora entre sais de ferro e nascimento pré-termo ou baixo peso ao nascer em gestantes adultas com níveis normais de hemoglobina, atendidas em serviços de pré-natal do SUS em seis capitais brasileiras.

Um importante aspecto relacionado à efetividade dos sais de ferro na gestação, pouco abordado na literatura, diz respeito aos benefícios clínicos para a gestante. De acordo com Makrides et al<sup>8</sup>, os riscos postulados da anemia ferropriva em gestantes incluem: fadiga aumentada, redução do desempenho laboral, estresse cardiovascular, resistência reduzida à infecção e baixa tolerância à perda de sangue no parto. Surpreendentemente, o possível efeito protetor da suplementação de ferro nesses desfechos raramente é investigado nos ensaios clínicos e estudos observacionais. Essa questão surge como uma importante perspectiva de pesquisa futura a ser considerada.

Os resultados desta análise sugerem que o uso profilático de ferro em gestantes que fizeram o pré-natal em serviços vinculados ao SUS de seis capitais brasileiras não diminui o risco de nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer. Em gestantes com níveis de hemoglobina

inferiores a 11 g/dl, foi verificada uma redução de risco para nascimento pré-termo, representando um benefício clínico importante para o recém-nascido.

### **Referências Bibliográficas**

- (1) Cuervo LG, Mahomed K. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy (Cochrane Review). Biblioteca Cochrane 2004; (2).
- (2) World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. 2001.
- (3) Ministério da Saúde. Política Nacional de Alimentação e Nutrição. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
- (4) Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol* 2000; 17(3):137-146.
- (5) Rasmussen KM. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? *J Nutr* 2001; 131(Suppl):590-603.
- (6) Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde., Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Pré-natal e puerpério. Atenção qualificada e humanizada. Manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2005: 67-68.
- (7) Cosgwell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:773-781.
- (8) Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:145-153.
- (9) Milman N, Bergholt T, Eriksen L, et al. Iron prophylaxis during pregnancy - How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20 - 80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:238-247.
- (10) Mukhopadhyay A, Bhatla N, Kriplani A, Pandey RM, Saxena R. Daily versus intermittent iron supplementation in pregnant women: hematological and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 30(6):409-417.
- (11) Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy (Cochrane Review). Biblioteca Cochrane 2003; (3).

- (12) Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. *Rev Saude Publica* 2001; 35(5):415-420.
- (13) Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley & Sons, 1989.
- (14) Mengue SS, Schenkel EP, Schmidt MI, Duncan BB. Fatores associados ao uso de medicamentos durante a gestação em seis cidades brasileiras. *Cad Saude Publ* 2004; 20(6):1602-1608.
- (15) Macgregor MW. Maternal anemia as a factor in prematurity and perinatal mortality. *Scott Med J* 1963; 8:134-140.
- (16) Hemminki E, Rimpelä U. A randomized comparison of routine versus selective iron supplementation during pregnancy. *Journal of American College of Nutrition* 1991; 10(1):3-10.
- (17) Taylor DJ, Lind T. Haematological changes during normal pregnancy: iron induced macrocytosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83:760-767.
- (18) Achadi EL, Hansell MJ, Sloan NL, Anderson MA. Women's nutritional status, iron consumption and weight gain during pregnancy in relation to neonatal weight and length in West Java, Indonesia. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48(Suppl):S103-S119.
- (19) Kullander S, Kallen B. A prospective study of drugs and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55:287-295.
- (20) Gofin R, Adler B, Palti H. Effectiveness of iron supplementation compared to iron treatment during pregnancy. *Public Health* 1989; 103:139-145.
- (21) Knottnerus JA, Delgado LR, Knipschild PG, Essed GGM, Smits F. Haematologic parameters and pregnancy outcome. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(5):461-466.
- (22) Scholl TO, Hediger ML, Bendich A, Schall JI, Smith WK, Krueger PM. Use of multivitamin/mineral prenatal supplements: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1997; 146:134-141.
- (23) Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:749-757.
- (24) Schwartz WJ, Thurnau GR. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(3):443-454.
- (25) Schultnik W, Gross R. Use of daily compared with weekly iron supplementation: apples and pears. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(4):739-742.

**Tabela 1:** Fatores de risco para nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer.

Fator de risco	Categorias de risco
Idade	- idade igual ou superior a 35 anos
Baixa estatura	- altura igual ou inferior a 155 cm
Cor da pele	- cor da pele não-branca
Escolaridade	- menos de 8 anos de escolaridade
Situação conjugal	- sem companheiro
IMC pré-gestacional	- baixo peso (12,9 a 19,7 kg/m <sup>2</sup> ) - sobrepeso (26,1 a 29,0 kg/m <sup>2</sup> ) - obesidade (29,0 a 52,9 kg/m <sup>2</sup> )
Aborto prévio	- relato de aborto prévio
Planejamento da gravidez	- não planejada
Diabetes gestacional	- glicemia de 2 horas $\geq$ 140 mg/dl
Distúrbios hipertensivos	- eclâmpsia/pré-eclâmpsia - hipertensão arterial prévia
Anemia	- hemoglobina sérica < 11 g/dl
Infecção materna	- sífilis, rubéola ou infecções do trato genito-urinário
Hemorragia anteparto	- placenta prévia com hemorragia ou descolamento prematuro de placenta
Ganho de peso total	ganho de peso total na gestação segundo o IMC pré-gestacional, de acordo com o <i>Institute of Medicine</i> : - menor que o recomendado - maior que o recomendado
Número de consultas pré-natal	- menos de 6 consultas
Tabagismo	- ex-fumante - fumante
Paridade	- nenhum filho - 2 ou mais filhos
Idade gestacional na primeira consulta	- 13 a 26 semanas - mais de 26 semanas
Sexo do recém-nascido	- feminino
Nascimento pré-termo	- recém-nascido com menos de 37 semanas de gestação

**Tabela 2:** Características sócio-demográficas e clínicas das 3865 gestantes, de acordo com os índices de hemoglobina. EBDG. 1991 – 1995.

Característica	Anêmicas (Hb < 11 g/dl)		Não-anêmicas (Hb ≥ 11 g/dl)	
	n	%	n	%
Idade				
20 a 34 anos	1073	88,8	2351	88,5
35 a 48 anos	135	11,2	306	11,5
Cor da pele *				
Branca	447	37,0	1121	42,2
Não branca	761	63,0	1536	57,8
Escolaridade **				
< 8 anos	648	53,6	1238	46,6
≥ 8 anos	560	46,4	1419	53,4
Número de filhos **				
0	271	24,6	718	30,9
1	365	33,2	786	33,8
≥ 2	464	42,2	819	35,3
Situação conjugal				
Com companheiro	1098	90,9	2455	92,5
Sem companheiro	110	9,1	198	7,5
IMC pré-gestacional **				
< 19,8	226	19,8	395	15,5
19,8 a 26,0	727	63,6	1612	63,4
26,1 a 29,0	116	10,1	302	11,9
> 29,0	74	6,5	234	9,2
Idade gestacional na 1ª consulta **				
≤ 13 semanas	258	24,4	837	35,0
13 – 26 semanas	655	62,0	1336	55,8
> 26 semanas	143	13,5	220	9,2
Número de consultas pré-natal **				
0 a 5	651	61,6	1104	46,1
6 ou mais	405	38,4	1289	53,9
Ganho de peso total na gestação				
adequado	218	32,6	539	33,2
menor que o recomendado	262	39,2	550	33,9
maior que o recomendado	188	28,1	534	32,9
Centro de realização da pesquisa				
Porto Alegre	227	18,8	610	23,0
Salvador	160	13,2	615	23,1
Fortaleza	448	37,1	479	18,0
Rio de Janeiro	178	14,7	242	9,1
São Paulo	85	7,0	414	15,6
Manaus	110	9,1	297	11,2
Total <sup>+</sup>	1208	100,0	2657	100,0

<sup>+</sup> A variação no total de pacientes nas categorias resulta de dados ausentes relacionados a cada variável em questão.

\* p < 0,01

\*\* p < 0,001

**Tabela 3:** Uso de sais de ferro e multivitaminas, de acordo com a prevalência de anemia. EBDG. 1991 – 1995.

	Gestantes com anemia (Hb < 11 g/dl) n=1208		Gestantes sem anemia (Hb ≥ 11 g/dl) n=2657	
	n	%	n	%
<b>Sais de ferro *</b>				
Sim	856	70,9	1368	51,5
Não	352	29,1	1289	48,5
Total	1208	100,0	2657	100,0
<b>Multivitaminas **</b>				
Sim	412	38,7	1122	48,8
Não	652	61,3	1179	51,2
Total	1064	100,0	2301	100,0
<b>Qualquer um ***</b>				
Sim	1040	92,7	1979	83,3
Não	82	7,3	396	16,7
Total	1122	100,0	2375	100,0

\* Sais de ferro declarado ou prescrito.

\*\* Sais de ferro associado a vitaminas declarado ou prescrito.

\*\*\* Sais de ferro isolado ou associado a vitaminas, declarado ou prescrito.

**Tabela 4:** Razão de chances (RC) não ajustada e ajustada para nascimento pré-termo, de acordo com o nível sérico de hemoglobina. EBDG. 1991 – 1995.

	Idade gestacional ao nascimento				Todas as gestantes		Gestantes com anemia (n= 1053)	Gestantes sem anemia (n= 2262)
	< 37 sem		≥ 37 sem		RC não ajustada (IC 95%) (n=3477)	RC ajustada (IC 95%) <sup>A</sup> (n=3038)	RC ajustada (IC 95%) <sup>B</sup>	RC ajustada (IC 95%) <sup>C</sup>
	n/total	%	n/total	%				
Ferro declarado	138/550	25,1	587/2927	20,0	1,33 (1,08 – 1,65)	0,98 (0,70 – 1,37)	1,16 (0,81 – 1,66)	1,20 (0,88 – 1,62)
Ferro associado a vitaminas declarado	140/550	25,4	842/2927	28,8	0,85 (0,69 – 1,04)	0,82 (0,60 – 1,13)	1,14 (0,77 – 1,70)	0,88 (0,67 – 1,15)
Ferro prescrito	258/550	46,9	1533/2927	52,4	0,80 (0,67 – 0,96)	0,69 (0,52 – 0,90)	0,57 (0,40 – 0,80)	0,90 (0,71 – 1,15)
Ferro associado a vitaminas prescrito*	114/434	26,3	956/2470	26,6	0,98 (0,78 – 1,24)	1,10 (0,79 – 1,54)	0,96 (0,58 – 1,57)	1,13 (0,84 – 1,51)

<sup>A</sup> – Ajustado para escolaridade, centro de realização da pesquisa, número de consultas pré-natal, IMC pré-gestacional, ganho de peso total, distúrbios hipertensivos e hemorragia anteparto.

<sup>B</sup> - Ajustado para escolaridade, centro de realização da pesquisa, número de consultas pré-natal, distúrbios hipertensivos e hemorragia anteparto.

<sup>C</sup> – Ajustado para centro de realização da pesquisa, número de consultas pré-natal, IMC pré-gestacional, distúrbios hipertensivos e hemorragia anteparto.

\* Para a variável preditora ferro associado a vitaminas prescrito, a amostra inicial foi composta por 2904 casos. Nos modelos ajustados, foram analisados 2660 casos (todas as gestantes), 890 (gestantes com anemia) e 1893 (gestantes sem anemia).

Nota: Além das variáveis incluídas no modelo final, os seguintes fatores mostraram associação com nascimento pré-termo nas análises brutas: idade, cor da pele, baixa estatura, paridade, aborto prévio, anemia, infecção materna e anomalia congênita.

**Tabela 5:** Razão de chances (RC) não ajustada e ajustada para baixo peso ao nascer, de acordo com o nível sérico de hemoglobina. EBDG. 1991 – 1995.

	Peso ao nascer				Todas as gestantes		Gestantes com anemia (n=1038)	Gestantes sem anemia (n= 1581)
	< 2500 g		≥ 2500 g		RC não ajustada (IC 95%) (n=3404)	RC ajustada (IC 95%) <sup>A</sup> (n=2994)	RC ajustada (IC 95%) <sup>B</sup>	RC ajustada (IC 95%) <sup>C</sup>
	n	%	n	%				
Ferro declarado	66/295	22,4	640/3109	20,6	1,11 (0,83 – 1,48)	0,82 (0,52 – 1,31)	1,08 (0,63 – 1,84)	1,05 (0,54 – 2,07)
Ferro associado a vitaminas declarado	76/295	25,8	878/3109	28,2	0,88 (0,67 – 1,16)	1,56 (1,08 – 2,26)	0,99 (0,55 – 1,79)	1,06 (0,61 – 1,84)
Ferro prescrito	128/295	43,4	1625/3109	52,3	0,70 (0,55 – 0,89)	0,98 (0,69 – 1,39)	0,77 (0,47 – 1,28)	0,84 (0,51 – 1,39)
Ferro associado a vitaminas prescrito*	55/228	24,1	695/2614	26,6	0,88 (0,64 – 1,20)	0,85 (0,54 – 1,31)	1,79 (0,89 – 3,61)	0,45 (0,22 – 0,94)

<sup>A</sup> Ajustado para: idade, baixa estatura, centro de realização da pesquisa, ganho de peso total, nascimento pré-termo, distúrbios hipertensivos, hemorragia anteparto e tabagismo.

<sup>B</sup> Ajustado para centro de realização da pesquisa, nascimento pré-termo, distúrbios hipertensivos, hemorragia anteparto e tabagismo.

<sup>C</sup> Ajustado para centro de realização da pesquisa, ganho de peso total, nascimento pré-termo, distúrbios hipertensivos e hemorragia anteparto.

\* Para a variável preditora ferro associado a vitaminas prescrito, a amostra inicial foi composta por 2842 casos. Nos modelos ajustados, foram analisados 2623 casos (todas as gestantes), 871 (gestantes com anemia) e 1379 (gestantes sem anemia).

Nota: Além das variáveis incluídas no modelo final, os seguintes fatores mostraram associação com baixo peso nas análises brutas: escolaridade, paridade, aborto prévio, IMC pré-gestacional, número de consultas pré-natal, idade gestacional na primeira consulta, infecção materna e anomalia congênita.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As questões de pesquisa que deram origem a este trabalho estão relacionadas, direta ou indiretamente, com questões gerais envolvendo o uso de medicamentos com finalidades não-terapêuticas e com a efetividade da profilaxia medicamentosa durante a gestação, discutidas nos próximos parágrafos.

De forma geral, o médico possui uma relação de medicamentos que considera seguros e para os quais transmite uma opinião de segurança para a gestante. O uso de medicamentos para os quais há a necessidade de balancear riscos e benefícios, incluindo medicamentos novos, pode constituir um dilema, agravado se o período de uso incluir o primeiro trimestre da gestação, que corresponde ao período de maior vulnerabilidade do embrião e feto. Há que se considerar que as emoções humanas evocadas pela gestação e pelo desejo de um casal de ter um bebê perfeito, além de outros fatores, como relação médico-paciente, planejamento da gravidez, grau de escolaridade e gestações anteriores, entre outras, podem influenciar em maior ou menor grau na decisão de utilizar um medicamento cuja segurança não esteja bem estabelecida.

Medicamentos responsáveis por anomalias congênitas que ganharam notoriedade pública, como o caso da talidomida, tiveram importantes repercussões na terapêutica farmacológica ao demonstrar que os fármacos não estavam desprovidos de toxicidade para o feto. O acidente com a talidomida constituiu um marco importante na regulamentação sobre o registro de medicamentos novos, exigindo pesquisas farmacológicas e toxicológicas em animais prévias aos ensaios clínicos em seres humanos.

A epidemia de focomelia desencadeada pela talidomida contribuiu, por outro lado, para uma percepção de risco teratogênico relacionada aos medicamentos muitas vezes maior do que o risco real, conforme exemplificado pelo caso Benedict<sup>®</sup>. Anti-emético composto por doxilamina, piridoxina e diciclomina largamente utilizado nos Estados Unidos durante as décadas de 50 e 60, o produto foi retirado do mercado sob a alegação de que seria teratogênico, em contraposição às evidências de que as taxas de anomalias congênitas em crianças expostas durante a vida intra-uterina não diferia das taxas observadas na população em geral.

Nesse contexto, as classificações de medicamentos quanto ao risco teratogênico, como a proposta pela agência norte-americana FDA deveriam, *a priori*, representar uma ferramenta importante para auxiliar o médico na decisão entre prescrever ou não determinado medicamento a uma gestante. A classificação do FDA baseia-se na existência de estudos em humanos ou em animais para classificar os medicamentos em uma de suas cinco categorias de risco para a gestação. Admite a segurança de um medicamento somente com a presença de estudos controlados em mulheres. Outras classificações, como a sueca *Farmaceutiska Specialiteter i Sverige* (FASS), a italiana *Archivio del Fattori di Rischio Teratogeno* (AFRT) e a australiana *Australian Drug Evaluation Committee* (ADEC), consideram a frequência de uso dos medicamentos para a avaliação da sua segurança. Se o uso de um medicamento por um grande número de mulheres não mostrou efeitos danosos ao feto, assume-se que o medicamento seja seguro.

A classificação do FDA é contestada por alguns autores, que argumentam que, além de conter categorias ambíguas difíceis de interpretar e aplicar na prática clínica, a reclassificação dos medicamentos não ocorre com a frequência necessária, à medida que novas evidências são publicadas. É o que ocorre, por exemplo, com os contraceptivos orais contendo estrógenos e progestágenos, que continuam sendo classificados na categoria X apesar de estudos publicados na década de 90 demonstrarem não haver evidência de efeito teratogênico.

Entretanto, mesmo que as informações sobre o risco teratogênico estejam bem estabelecidas, outros problemas podem decorrer do uso inadvertido de medicamentos, como o uso de teratógenos no período entre a concepção e o diagnóstico da gravidez, ou pelo uso de produtos que não são considerados medicamentos pela população, tais como pomadas e outros medicamentos de uso tópico, além de vitaminas e analgésicos. Há, ainda, o uso de determinados

medicamentos com finalidades não-terapêuticas, definido neste trabalho como o emprego de medicamentos com indicações diversas daquelas estabelecidas pelo fabricante ou com finalidades abusivas.

O misoprostol, derivado da prostaglandina registrado originalmente para tratamento de úlcera péptica, mas que tem tido maior aplicação em ginecologia e obstetrícia devido às suas propriedades uterotônicas, representa um exemplo importante de medicamento que vem sendo utilizado de forma inapropriada em tentativas de aborto ilegal. Neste trabalho, o potencial teratogênico do misoprostol foi confirmado, utilizando-se dados secundários de uma amostra de gestantes atendidas em serviços de pré-natal do SUS de seis capitais brasileiras. Além disso, por meio de revisão sistemática e metanálise, foi possível melhorar a estimativa do efeito na Sequência de Moebius e na redução transversa de membros, a partir dos resultados de estudos de caso-controle individuais. A amostra analisada a partir dos dados do EBDG e os estudos incluídos na metanálise apresentam em comum o uso do misoprostol com finalidade de regular a menstruação ou induzir o aborto. Conforme estudos anteriores, a real intenção de uso em mulheres que declararam ter utilizado misoprostol deve ser, provavelmente, provocar o aborto.

Apesar de o misoprostol ser apontado como um dos principais responsáveis pela redução nas taxas de morbimortalidade materna por aborto induzido, especialmente em países onde o aborto é ilegal, seu uso não livra a paciente de riscos para si e para o feto nos casos de falha abortiva. Se o risco de ineficácia com o uso de misoprostol em abortos médicos legais gira em torno de 10%, exigindo o emprego de método abortivo adicional, supõe-se que o emprego de doses inadequadas esteja associado a um risco de falha abortiva ainda maior.

Foge do escopo deste trabalho discutir aspectos éticos e religiosos relacionados com a legalização do aborto no Brasil. Por outro lado, parece oportuno mencionar que o acesso ao misoprostol pela população leiga e por profissionais desabilitados continua ocorrendo no país, apesar da legislação sanitária brasileira restringir a distribuição do produto às instituições hospitalares. O comércio clandestino em farmácias, drogarias, feiras-livre, por vendedores ambulantes e até mesmo por meio de anúncios na internet continua ocorrendo, com o conhecimento dos órgãos sanitários fiscalizadores. Enquanto essa situação perdurar, o uso irracional do misoprostol continuará ocorrendo em níveis preocupantes, aumentando o risco de

nascimento de crianças com anomalias congênitas pela exposição pré-natal após tentativas falhas de interrupção da gravidez.

Outro aspecto importante a ser discutido, vinculado aos resultados da análise da efetividade dos sais de ferro e vitaminas durante a gestação, consiste no papel da suplementação profilática com antianêmicos na atenção pré-natal. A profilaxia com ferro em gestantes constitui uma das medidas preventivas mais praticadas em ginecologia e obstetrícia, ainda que, surpreendentemente, pouco seja conhecido sobre os benefícios clínicos para a mãe e a criança durante a vida fetal e pós-neonatal.

Em países como a Austrália, Nova Zelândia, Reino Unido e Canadá, o uso de sais de ferro em gestantes é preconizado apenas quando a anemia ferropriva é detectada. Em outros países desenvolvidos como França e Estados Unidos e em países em desenvolvimento como o Brasil, recomenda-se a suplementação diária de 30-60 mg de ferro, independente do diagnóstico de anemia, a partir da segunda metade da gravidez.

Outra medida preventiva largamente praticada é a suplementação periconcepcional de ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural, incluindo anencefalia, espinha bífida e encefalocele. Embora ensaios clínicos randomizados e metanálise apresentem evidências fortes sobre a redução na incidência dessas anomalias, o impacto dos programas de suplementação nutricional com ácido fólico permanece sob discussão. Estudo multicêntrico publicado em 2005 demonstrou que as recomendações de organizações profissionais e agências governamentais de diversos países europeus, promovendo o uso de suplementos contendo ácido fólico, não têm sido efetivas na redução da incidência de defeitos do tubo neural, quando não acompanhadas de outras medidas, como a fortificação alimentar.

Na análise de dados secundários incluindo aproximadamente 3500 gestantes sobre o uso referido ou prescrito de sais de ferro, apresentado neste trabalho, não foi verificado risco ou benefício associado ao uso isolado de ferro por gestantes não-anêmicas no nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer.

As evidências acumuladas na literatura sobre os benefícios clínicos do uso pré-natal de sais de ferro para o feto e recém-nascido, provenientes de ensaios clínicos controlados e estudos observacionais, são insuficientes. Se, por um lado, inúmeros estudos comparando diferentes doses, esquemas posológicos e vias de administração de sais de ferro têm demonstrado que o

tratamento é eficaz em restabelecer os níveis normais de hemoglobina sérica, por outro lado faltam estudos que forneçam o embasamento necessário para amparar a conduta amplamente praticada de prescrever ferro profilático às gestantes. Cabe ressaltar que, mesmo nos ensaios clínicos que comparam a suplementação profilática com o uso terapêutico, a avaliação do efeito em desfechos clínicos maternos, como melhora dos sintomas da anemia e incremento na qualidade de vida das gestantes raramente são investigados.

Diante desse contexto, é possível concluir que as evidências a favor da profilaxia com sais de ferro durante a gestação são fracas. O baixo custo dos sais de ferro, em comparação com os testes necessários para o rastreamento laboratorial da anemia, tem sido uma das principais justificativas apontadas para a implementação de programas nacionais de suplementação profilática com cobertura populacional. Entretanto, essa justificativa desconsidera outros aspectos importantes, como a adesão das gestantes à profilaxia medicamentosa. Os efeitos adversos do ferro que, não raro, causam desconforto (náuseas, vômitos, diarreia, constipação e dor estomacal) e a ausência de manifestações clínicas que comprovem o benefício de utilizar diariamente um medicamento na ausência de sintomas ou problema de saúde, são fatores que podem influenciar negativamente a relação custo-benefício da profilaxia antianêmica. Além disso, fatores regionais, como diferenças sócio-econômicas, prevalência de doenças como malária, composição da dieta e características genéticas que determinam os níveis normais de hemoglobina podem influenciar, em maior ou menor grau, os resultados de programas nacionais de suplementação com ferro profilático.

Finalmente, os resultados sobre a efetividade dos sais de ferro apresentados nesta tese, remetem à reflexão sobre as conseqüências do viés de publicação na investigação farmacoepidemiológica. Estudos não publicados que não verificaram benefícios (nem riscos) associados ao uso de determinado medicamento durante a gestação poderiam contribuir para responder questões clínicas controversas, como prescrever ou não sais de ferro a gestantes não-anêmicas. Se metodologicamente bem delineados e com tamanhos amostrais suficientemente grandes para validar os resultados, tais estudos poderiam ser tão importantes para a tomada de decisões clínicas quanto os estudos contendo apenas achados positivos.

Além das limitações dos estudos pré-comercialização e dificuldades em desenvolver estudos pós-comercialização com amostras suficientemente grandes para detectar eventos raros,

como é o caso dos defeitos congênitos em geral, a não-publicação de estudos com resultados nulos pode atrasar a evolução do conhecimento toxicológico de medicamentos frequentemente utilizados para problemas de saúde comuns na gestação. Nesse contexto, estudos publicados recentemente em revistas européias, apresentando ausência de efeitos positivos ou negativos de medicamentos no resultado da gestação, parece acenar para uma mudança desse “hábito científico” de publicar apenas resultados positivos. Embora tal mudança deva ocorrer de forma muito tímida e lenta, especialmente se for considerado a relevância e necessidade de conhecimento nesta área, poderá representar um avanço importante para o uso racional de medicamentos na gestação.

Sob essa perspectiva, e considerando as vantagens da análise de dados secundários como alternativa importante para os estudos de caso-controle e coorte na investigação de riscos associados ao uso de medicamentos na gestação, foram desenvolvidos em paralelo a este trabalho estudos sobre o efeito da dipirona e de antieméticos no resultado da gestação, utilizando dados já existentes do EBDG. Nestes estudos, foi avaliado o risco de morbimortalidade neonatal em recém-nascidos expostos aos medicamentos citados em diferentes períodos gestacionais. Especificamente, foi avaliado o efeito dos medicamentos nos desfechos morte intra-uterina, anomalias congênitas, nascimento pré-termo e peso ao nascer, aplicando os mesmos recursos de análise estatística utilizados nos estudos apresentados neste trabalho. Os resultados das análises mostram a inexistência de risco para o feto e recém-nascido associado ao uso pré-natal da dipirona e dos antieméticos de uso corrente no Brasil.

Em conclusão, a revisão sistemática e metanálise de estudos de caso-controle sobre o efeito teratogênico do misoprostol e as análises referentes a uma amostra de gestantes atendidas em serviços de pré-natal do SUS localizados em seis capitais brasileiras, apresentadas ao longo deste trabalho, indicam que:

- o uso de misoprostol durante o período gestacional aumenta o risco de nascimento de crianças com anomalia congênita, em geral, e de Sequência de Moebius e redução transversa de membros;
- o uso de hormônios sexuais provavelmente em doses muito altas aumenta o risco de nascimento de crianças com anomalia congênita;
- o uso de sais de ferro em gestantes anêmicas diminui o risco de nascimento pré-termo;

- o uso de sais de ferro em gestantes anêmicas não apresenta qualquer associação com baixo peso ao nascer;

- o uso de sais de ferro em gestantes não-anêmicas não apresenta benefícios clínicos para o recém-nascido, especificamente para nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer.

Considerando as conclusões deste trabalho, são propostas algumas questões para investigações futuras e recomendações gerais às instituições de saúde governamentais envolvidas direta ou indiretamente com as questões de pesquisa abordadas ao longo desta tese, a saber:

- desenvolvimento de estudos sobre a associação entre a exposição pré-natal ao misoprostol e outros eventos adversos no resultado da gravidez;

- desenvolvimento de estudos sobre os benefícios clínicos dos sais de ferro para a mulher no puerpério;

- desenvolvimento de estudos de utilização de hormônios sexuais de alta dosagem, enfocando questões relacionadas ao acesso e utilização pelas gestantes em tentativas de aborto;

- intensificação de medidas sanitárias regulamentadoras, fiscalizadoras e punitivas que visem controlar o acesso indevido ao misoprostol;

- revisão das diretrizes para a atenção pré-natal e obstétrica do Ministério da Saúde quanto à recomendação de suplementação diária de sais de ferro a todas as gestantes a partir da segunda metade da gestação, independente do diagnóstico de anemia.

## **5 ANEXOS**

## **ANEXO A – Projeto de Pesquisa**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia  
Curso de Doutorado

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS DURANTE A GRAVIDEZ E POTENCIAIS EFEITOS  
ADVERSOS**

**Parte I:**

**Suplementação de ferro e vitaminas e morbimortalidade neonatal**

**Parte II:**

**Efeito de substâncias indutoras de aborto na morbimortalidade neonatal**

Tatiane da Silva Dal Pizzol

Orientador: Prof. Dr. Sotero Serrate Mengue

Porto Alegre 2005

## **Parte I:**

# **SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO E VITAMINAS E MORBIMORTALIDADE NEONATAL**

## **JUSTIFICATIVA**

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que quase metade das gestantes em países em desenvolvimento e 23% em países desenvolvidos sofrem de anemia durante a gravidez (World Health Organization, 1992). No Brasil, estimativas do Ministério da Saúde indicam que cerca de 30% das gestantes são anêmicas (Ministério da Saúde, 2003). A prevalência pode variar muito, dependendo dos critérios utilizados para caracterizar a deficiência de ferro, a idade gestacional, as condições sócio-econômicas das gestantes e o estado de saneamento básico da região estudada, entre outros (Guerra, 1992).

A anemia representa o principal problema carencial do país em termos de magnitude, aparentemente sem grandes diferenças nos índices entre as macroregiões do Brasil (Batista Filho, 2003). Dada a elevada frequência da anemia gestacional, qualquer efeito adverso sobre o resultado da gestação pode ter um grande impacto na saúde pública.

As principais causas de anemia incluem a deficiência de ferro, folato, vitamina B12, supressão da medula óssea, doenças hemolíticas como a malária, perda crônica de sangue e neoplasias malignas. Em todo o mundo, a anemia por deficiência de ferro é a forma mais comum de anemia em mulheres em idade reprodutiva e nas gestantes (Cuervo, 2004).

A Organização Mundial da Saúde recomenda a administração diária de 60 mg de ferro a todas as gestantes na segunda metade da gravidez, independente do diagnóstico de anemia (World Health Organization, 2001). Entre as diretrizes da Política Nacional de Alimentação e Nutrição está a “prevenção e controle dos distúrbios nutricionais e de doenças associadas à alimentação e nutrição”. Especificamente no controle da deficiência de ferro, o Ministério da Saúde (MS) estabelece as seguintes medidas: a) enriquecimento alimentar, através da fortificação de farinha de trigo e milho com ferro e ácido fólico; b) orientação educativa; c) uso de ferro medicamentoso. Em gestantes com níveis de hemoglobina  $\geq 11$  g/dl, recomenda-se a administração diária de 300 mg de sulfato ferroso (equivalente a 60 mg de ferro elementar) a partir da 20ª semana de gravidez. Em gestantes com níveis de hemoglobina  $\leq 11$  g/dl,

recomenda-se a administração diária de 900 mg de sulfato ferroso, seguido de 300 mg após a normalização do níveis de hemoglobina (MS, 2000).

Do ponto de vista epidemiológico, o uso profilático de ferro na gravidez não encontra respaldo em evidências fortes. Embora dezenas de ensaios clínicos randomizados comprovem que o ferro é eficaz em restabelecer os níveis normais de hemoglobina, os resultados sobre o benefício da suplementação profilática ou terapêutica em desfechos adversos neonatais são conflitantes e não-conclusivos (Mahomed, 2003).

Diante do exposto, é possível supor que as recomendações atuais da OMS e MS para a profilaxia da anemia baseiam-se mais em opiniões de especialistas do que em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. Ainda, é possível que essas recomendações não estejam considerando os efeitos secundários do tratamento com ferro, tais como reações alérgicas e mal estar gerado pelos freqüentes efeitos indesejados associados ao ferro. A baixa adesão à suplementação de ferro é outro aspecto a ser considerado quando se avalia a efetividade dessa prática. Estudos observacionais realizados em países nórdicos apontam para taxas de adesão inferiores a 30% (Nordeng, 2003; Wulff, 2003). Supõe-se que essas taxas podem ser ainda menores em países em desenvolvimento. Estudo qualitativo realizado em oito países em desenvolvimento, verificou que entre as principais razões para a não adesão, destacam-se problemas políticos e financeiros dos programas nutricionais, dificuldade de acesso aos medicamentos e falta de treinamento e motivação dos profissionais da saúde (Galloway, 2002).

O requerimento de vitaminas e outros sais minerais, por sua vez, também aumenta durante a gravidez. Deficiências de vários micronutrientes essenciais, mas não de todos, podem ser decorrentes de perdas ou mal-absorção associado a doenças ou ingestão inadequada, desconhecimento sobre a nutrição adequada e tabus alimentares associados à gravidez (Ladipo, 2000). As conseqüências para a gestante e o recém-nascido estão apenas parcialmente elucidadas. As evidências de efetividade para alguns micronutrientes, como a prevenção de defeitos de tubo neural pelo ácido fólico, estão razoavelmente bem estabelecidas, ao passo que o efeito da suplementação profilática ou terapêutica de combinações multivitamínicas em gestantes permanece sob investigação (Lumley, 2005).

Apesar da insuficiência de evidências fortes sobre a efetividade da suplementação multivitamínica durante a gravidez, estudos realizados a partir da década de 60 mostram que as vitaminas e sais minerais são os medicamentos mais utilizados pelas gestantes, em várias partes

do mundo (Bonati, 1990). Pesquisa abrangendo sete capitais brasileiras verificou que, de um total de 5564 gestantes entrevistadas, 57 % declararam estar usando vitaminas e/ou antianêmicos (Mengue,2001). Presume-se que o elevado consumo dos medicamentos em questão é desencadeado, ao menos em parte, pela oferta de dezenas de produtos farmacêuticos contendo sais de ferro isolado ou associados a vitaminas e sais minerais, nas mais variadas composições (DEF, 2005).

Por último, cabe salientar que diferenças populacionais, tais como constituição genética, nível sócio-econômico, hábitos culturais e alimentares, além de diferenças nas apresentações comerciais (dosagem, presença de outras substâncias) podem determinar variações importantes na efetividade clínica da suplementação com ferro e multivitamínicos de um país para outro. De acordo com a literatura, nenhum estudo sobre a efetividade clínica desses medicamentos foi realizado no Brasil.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos Gerais**

Verificar o efeito da suplementação de sais de ferro e suplementos multivitamínicos durante a gravidez na morbimortalidade neonatal

### **Objetivos Específicos**

- descrever a ocorrência do uso declarado de sais de ferro e suplementos multivitamínicos segundo as características sócio-demográficas das gestantes
  
- descrever a ocorrência do uso prescrito de sais de ferro e suplementos multivitamínicos segundo as características sócio-demográficas das gestantes
  
- comparar a incidência de prematuridade, baixo peso ao nascer, malformação congênita e óbito fetal entre gestantes expostas e não-expostas a sais de ferro e suplementos multivitamínicos durante o período prenatal

## REVISÃO DA LITERATURA

A literatura que avalia a intervenção com ferro durante a gravidez pode ser dividida em duas grandes partes: a primeira parte é composta por ensaios clínicos que avaliam a eficácia do ferro no restabelecimento ou manutenção dos níveis séricos de hemoglobina; a segunda parte é composta por estudos que avaliam o efeito do ferro em desfechos da gravidez.

Diversos ensaios clínicos demonstram que a suplementação de sais de ferro eleva os índices de hemoglobina sérica para valores normais em gestantes anêmicas. Embora a maioria desses estudos apresente número pequeno de participantes, resultados de metanálise realizada por Mahomed (2003) fortalece as evidências sobre a eficácia do ferro no tratamento da anemia gestacional. Não obstante, questões sobre a menor dose eficaz, esquemas de administração diário ou intermitente, além da comparação entre diferentes formulações químicas de ferro continuam sob investigação (Pena-Rosas, 2004; Milman, 2005).

Por outro lado, os estudos que avaliam o efeito de sais de ferro nos desfechos adversos da gravidez compõem a minoria dos estudos disponíveis na literatura corrente. O principal fator pesquisado é a suplementação profilática de ferro e os desfechos clínicos incluem duração da gestação, peso ao nascer e mortalidade perinatal. As evidências de efetividade clínica advindas desses estudos são insuficientes, conforme verificado em revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados (Mahomed, 2003; Cuervo, 2004). Mahomed destaca que a maior parte dos achados é proveniente do estudo realizado na Finlândia por Hemninki & Rimpela (1991), que comparou o efeito da suplementação profilática ou seletiva em 2912 gestantes bem-nutridas. O grupo que recebeu ferro diariamente não apresentou melhores desfechos da gravidez que o grupo que recebeu ferro somente após diagnóstico laboratorial de anemia.

Makrides et al. (2003) investigaram o efeito de baixas doses de ferro a partir da 20ª semana de gestação até o parto em 216 mulheres australianas não anêmicas. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado e o grupo placebo para os desfechos idade gestacional ao nascer, medidas antropométricas (peso, altura e comprimento ao nascer), score Apgar e nível de atenção neonatal requerido.

Em outro ensaio clínico randomizado realizado em Cleveland, Estados Unidos, foi avaliada a suplementação diária de 30 mg de ferro em gestantes não-anêmicas a partir da 20ª até a 28ª semana de gestação. Comparado com o grupo placebo, o ferro não alterou a incidência de pré-

termo, mas reduziu a incidência de baixo peso ao nascer ( de 17% no grupo placebo para 4 % no grupo tratado,  $p=0,003$ ) (Cogswell, 2003).

A dificuldade em estabelecer um consenso sobre a efetividade do ferro nos desfechos da gravidez estende-se às combinações multivitamínicas. Resultados de ensaios clínicos randomizados por aglomerados realizados em áreas rurais do Nepal verificaram que a suplementação multivitamínica durante a gestação não reduz a mortalidade neonatal (Katz, 2000; Christian, 2003b). Em um dos estudos, não foi verificada diferença nas taxas de mortalidade neonatal entre o grupo tratado (vitamina A e beta-caroteno) e o grupo controle (Katz, 2000). No outro estudo, quatro combinações de micronutrientes foram comparadas (ácido fólico, ácido fólico-ferro, ácido fólico-ferro-zinco ou ácido fólico-ferro-zinco associado a vitamina D, vitamina E, vitamina B1, vitamina B2, niacina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina K, cobre e magnésio). Todos os tratamentos e o grupo controle continham vitamina A (1000 ug). Nenhuma combinação mostrou redução nas taxas de óbito fetal, mortalidade neonatal precoce e mortalidade neonatal tardia (Christian, 2003b).

Recente revisão sistemática sobre o efeito da suplementação multivitamínica na prevenção de aborto e outros resultados adversos da gravidez, não mostrou associação entre o uso pré-concepcional ou periconcepcional de vitaminas e feto morto (RR=0,85; 0,63- 1,14), morte neonatal (RR=1,12; 0,95- 1,32) e aborto (RR=1,08; 0,95- 1,24) (Rumbold, 2005).

A prevenção de defeitos congênitos têm sido considerada um dos principais benefícios apontados pelos autores que defendem o uso de vitaminas na gestação. A principal evidência que fundamenta essa conduta provém de um ensaio com 4156 mulheres húngaras alocadas aleatoriamente para receber uma combinação multivitamínica contendo 12 vitaminas, 4 minerais e 3 elementos-traço ou apenas os elementos-traço (cobre, manganês e zinco), um a três meses antes da concepção até a 12ª semana de gestação. Excluídas as síndromes genéticas, o número de casos no grupo vitamínico foi de 19 (9,0/1000) e no grupo controle 34 (16,6/1000), com uma diferença estatisticamente significativa (Czeizel, 1993).

Lumley et al. (2005) sintetizaram as evidências existentes sobre os efeitos do consumo de ácido fólico ou multivitaminas na prevenção de defeitos de tubo neural. De acordo com os resultados da meta-análise, a suplementação de vitaminas não está associada com a prevenção de defeitos do tubo neural (RR=0,61; 0,26 – 1,45) e não produz efeito protetor adicional quando

administrados juntamente com ácido fólico (RR=0,49; 0,09–2,68). Entretanto, os autores não realizaram análise dos subgrupos pré-concepcional e pré-natal.

Além dos efeitos sobre a mortalidade e sobre os índices de malformação congênita, o efeito da suplementação multivitamínica sobre a prematuridade e o baixo peso ao nascer têm sido recentemente investigado em ensaios clínicos randomizados. Em relação à duração da gestação, nenhuma diferença foi encontrada no percentual de prematuridade, comparando o uso pré-natal de suplementos multivitamínicos com o uso de ferro (60 mg) (Ramakrishnan, 2003), vitamina A (1000 ug) (Christian, 2003a), ou ferro-ácido fólico (60mg-400ug) (Osrin, 2005).

Estudo de coorte realizado no estado americano da Carolina do Norte apresentou resultados consistentes com os ensaios clínicos. O risco relativo de pré-termo em 982 usuárias de multivitamínicos no período pré-natal foi de 1,04 (0,73-1,48) para o modelo não ajustado e de 1,14 (0,80 – 1,62) para o modelo ajustado. Em comparação, o risco relativo em 93 usuárias no período pré-concepcional foi de 0,43 (0,17-1,07) e de 0,50 (0,20-1,25) para o modelo não ajustado e ajustado, respectivamente (Vahratian, 2004).

Para o desfecho peso ao nascer, os achados são conflitantes. Em uma comunidade semirural do México, não foi verificada diferença estatisticamente significativa no peso ao nascer entre o grupo que recebeu multivitamínicos (2981 g  $\pm$  391) e o grupo que recebeu ferro (2977 g  $\pm$  393) (Ramakrishnan, 2003). Esse resultado não foi confirmado por Christian et al. (2003a), que observaram uma redução no percentual de baixo peso em 14% (RR=0,86; 0,74-0,99) no grupo tratado. No mesmo estudo, entretanto, o grupo que recebeu apenas a combinação ácido fólico-ferro, obteve uma redução de 16% (RR=0,84; 0,72-0,99), comparado com o grupo controle. Em outro estudo, a diferença de redução de baixo peso foi de 25%, comparado com o grupo controle que recebeu ferro (60mg) + ácido fólico (400ug) (Osrin, 2005). Dos três estudos, apenas um abrangeu o período pré-concepcional (Christian, 2003a); os demais se restringiram ao período pré-natal.

## MÉTODOS

Fonte dos dados: Análise de dados secundários, obtidos a partir do banco de dados do Estudo Brasileiro sobre Diabetes Gestacional (EBDG).

Delineamento: Estudo de coorte.

Amostra: A amostra foi composta por 5564 mulheres com 20 anos ou mais de idade, que se encontravam entre as semanas 21 e 28 de gestação e que se apresentaram para consulta em centros de atendimento pré-natal do SUS, localizados em seis capitais brasileiras (Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus).

Amostragem: Foram arroladas de forma consecutiva as gestantes que procuraram atendimento nos centros no período de fevereiro de 1991 a junho de 1995.

Cálculo do poder estatístico da amostra: Considerando um erro alfa de 5%, risco relativo estimado em 0,5, o poder da amostra estimado conforme o tamanho da amostra é apresentado nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Poder estatístico estimado para sais de ferro

Desfecho	Nível de significância	n expostos *	Frequência* %	Razão*	RR	Poder
Prematuridade	0,05	1100	16,1	4:1	0,5	0,99
Baixo peso ao nascer	0,05	1100	9,4	4:1	0,5	0,99
Malformação congênita	0,05	1100	1,9	4:1	0,5	0,60
Óbito fetal	0,05	1100	1,7	4:1	0,5	0,54

\* Dados obtidos a partir do EBDG

Tabela 2: Poder estatístico estimado para a combinação sais de ferro e vitaminas

Desfecho	Nível de significância	n expostos *	Frequência* %	Razão*	RR	Poder
Prematuridade	0,05	1881	18	3:1	0,5	0,99
Baixo peso ao nascer	0,05	1881	10	3:1	0,5	0,99
Malformação congênita	0,05	1881	1,9	3:1	0,5	0,84
Óbito fetal	0,05	1881	1,7	3:1	0,5	0,79

\* Dados obtidos a partir do EBDG

### Principais Medidas:

#### Variáveis preditoras:

- sais de ferro: monofármaco composto por sal de ferro
- vitaminas: combinações de duas ou mais vitaminas
- vitaminas associadas a sais minerais: combinações de duas ou mais vitaminas e sais minerais

Essas variáveis foram obtidas nas fases I e II do EBDG e classificadas em dois tipos:

- Uso declarado: obtidas na fase I, em resposta à pergunta “A está tomando vitaminas, ferro ou flúor durante esta gravidez?” Em caso de resposta afirmativa, o nome genérico ou comercial do produto era anotado e, posteriormente, sua composição identificada.
- Uso prescrito: obtidas na fase II, a partir do prontuário da gestante

#### Variáveis de desfecho:

- idade gestacional: tempo de gestação no dia do parto, em dias
- peso ao nascer: peso do recém-nascido, em gramas
- malformação congênita: presença e tipo de malformação
- óbito fetal

Os dados sobre os desfechos foram obtidos dos registros dos prontuários da gestante e do recém-nascido, obtidos na fase III e IV.

Outras variáveis: idade, cor da pele, escolaridade, situação conjugal, número de filhos, planejamento da gravidez, consumo de álcool, tabagismo, diabetes mellito gestacional, hipertensão arterial, intercorrências na gravidez (infecção materna), abortos prévios, tipo de parto, IMC pré-gestacional, anemia.

#### Análise estatística:

Análise univariada: frequência absoluta e relativa das variáveis estudadas.

Análise bivariada: associação entre as variáveis preditoras e de desfecho através do cálculo do risco (RR).

Análise multivariada: controle de possíveis fatores de confusão na associação entre variáveis preditoras e desfecho através de regressão logística.

Questões éticas: O EBDG foi aprovado pelos comitês de ética dos respectivos centros onde o estudo foi realizado. No presente estudo, a autora assinará termo de compromisso para a utilização de dados secundários provenientes do banco de dados do EBDG.

## **Parte II:**

# **EFEITO DE SUBSTÂNCIAS INDUTORAS DE ABORTO NA MORBIMORTALIDADE NEONATAL**

## **JUSTIFICATIVA**

O aborto provocado feito clandestinamente por pessoal não qualificado é uma das principais causas de morbimortalidade materna (Grimes, 2003). Essa situação é verificada especialmente em países onde existem restrições legais ao aborto, como é o caso do Brasil, onde o procedimento somente é permitido para salvar a vida da gestante ou em caso de gravidez resultante de estupro (Loureiro, 2004).

Independente de ser a favor ou contra a legalização total do aborto no Brasil, uma parcela de médicos e pesquisadores tem advogado que a morbidade relacionada com o aborto pode diminuir com a adoção de métodos farmacológicos de indução do aborto. (Costa, 1998).

No centro do debate sobre o aborto seguro, figura o misoprostol, o qual, embora apresente evidências sobre sua eficácia na interrupção da gravidez, além de outras aplicações em ginecologia e obstetrícia, não tem registro para ser comercializado como abortifaciente na maior parte do mundo (Weeks, 2005).

O misoprostol foi introduzido no Brasil em 1986 na apresentação comercial “Cytotec”, licenciado para o tratamento de úlcera gástrica e duodenal (Costa, 1998). O uso disseminado do misoprostol como abortifaciente no Brasil ficou conhecido mundialmente, especialmente quando relatos de casos de síndrome de moebius foram publicados em revistas de abrangência internacional (Fonseca, 1991; Schüler, 1992). Por meio da Portaria nº 344, publicada em 1998, o Ministério da Saúde restringiu a comercialização do produto aos estabelecimentos hospitalares, na tentativa de conter o uso indiscriminado. Entretanto, a venda clandestina continua sendo praticada em farmácias, drogarias, comércio ambulante (“camelôs”) e até mesmo pela Internet.

Em pesquisa sobre o uso de substâncias para induzir a menstruação por gestantes de sete capitais brasileiras, o misoprostol foi o terceiro produto mais citado, atrás apenas dos chás e dos hormônios. Gravidez não planejada e não ter parceiro apresentaram associação estatisticamente significativa com o uso da substância (Mengue, 1998).

Considerando que o uso do misoprostol em tentativas de aborto ocorre, geralmente, em condições muito diferentes daquelas estabelecidas nos ensaios clínicos que avaliaram sua eficácia, não se sabe qual é exatamente o índice de falha abortiva. Doses inadequadas administradas pela própria gestante explicariam boa parte dos casos. Nas situações em que o aborto não é consumado e a gravidez é levada a termo, subsiste a dúvida quanto aos possíveis danos da exposição do feto ao misoprostol. As evidências disponíveis sobre a teratogenicidade e outros efeitos adversos do fármaco durante a gestação provêm de relatos de casos e de estudos de caso-controle com amostras pequenas, em sua maioria.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos Gerais**

Verificar o efeito de substâncias indutoras de aborto na morbimortalidade neonatal

### **Objetivos Específicos**

- descrever a ocorrência do uso declarado de substâncias indutoras de aborto segundo as características sócio-demográficas das gestantes
- comparar a incidência de prematuridade, baixo peso ao nascer, malformação congênita e óbito fetal entre gestantes expostas e não-expostas a misoprostol e outras substâncias indutoras de aborto durante o período perinatal

## **REVISÃO DA LITERATURA**

O misoprostol é uma prostaglandina sintética ativa por via oral eficaz na prevenção e tratamento de úlcera péptica causada por inibidores da prostaglandina sintetase. Entretanto, tem mostrado maior aplicação em ginecologia e obstetrícia, devido aos seus efeitos uterotônicos. Diversos ensaios clínicos têm comprovado sua eficácia no primeiro trimestre de gravidez, na

indução de aborto e na curetagem cervical. No segundo trimestre de gravidez, o misoprostol tem mostrado eficácia em aborto por óbito fetal in útero ou anormalidade fetal grave (Song, 2000; Golderg, 2001)..

A suspeita de que o misoprostol seja teratogênico surgiu a partir de relatos de casos publicados a partir de 1991 (Fonseca, 1991; Schuler,1992; González, 1993; Coelho, 2000). Entre os mecanismos teratogênicos do misoprostol sugeridos até o momento, a hipótese mais aceita baseia-se na deformação do embrião induzida pelas contrações uterinas provocadas pelo misoprostol, resultando em disrupção vascular, hemorragia e morte celular (Shepard,1995; Vargas, 2000).

Os dados disponíveis na literatura sobre os efeitos no feto e na criança resultantes de estudos de caso-controle são controversos. A ausência de associação verificada em alguns estudos é atribuída ao tamanho de amostra com baixo poder estatístico (Schuler, 1999; Brasil, 2000). Devido a característica clandestina do aborto no Brasil, as análises epidemiológicas são dificultadas pelos aspectos morais e legais associados que criam um viés de informação (aferição) sobre o uso do misoprostol como abortifaciente (Vargas, 2000).

Entre os achados que indicam associação positiva entre misoprostol e efeitos teratogênicos, chamam a atenção aqueles que apontam para o risco aumentado de Síndrome de Moebius (Pastuszak, 1998; Vargas, 2000).

Além das malformações congênitas, outros desfechos adversos preditores de morbimortalidade neonatal e infantil merecem atenção. Estudo com 86 casos e 86 controles, relatou um único caso de morte fetal associado ao uso de misoprostol (Schuler, 1999). Não foram encontrados na literatura outros estudos epidemiológicos com dados associando o fármaco a outros desfechos adversos da gravidez.

Entre as demais práticas utilizadas em tentativas de aborto, destaca-se a ingestão de preparações caseiras contendo plantas medicinais (Fonseca, 1996; Misago, 1998). Em que pese a variabilidade possível na composição química das plantas e de seus produtos (chás, garrafadas e tinturas), a literatura aponta para um número significativo de plantas com potencial teratogênico. Entretanto, o nível de evidência é fraco, proveniente, na maioria dos dados, de estudos em animais ou de relatos de casos.

Outra prática abortiva relatada na literatura é a administração por via oral ou injetável de doses elevadas de hormônios sexuais (Bonnema, 1992). Revisões sistemáticas e não-sistemáticas

realizadas na década de 90 contribuíram para a absolvição dos contraceptivos hormonais, estrógenos e progestágenos da suposta associação com malformações congênitas, quando utilizados no primeiro trimestre da gravidez (McCann, 1994; Raman-Wilms, 1995). Todavia, outros efeitos adversos sobre o feto e recém-nascido exposto a doses elevadas em tentativas de aborto ainda permanecem sob discussão.

## MÉTODOS

O tamanho da amostra e as medidas utilizadas são descritas a seguir. Os demais itens são idênticos à parte 1 do projeto.

Cálculo do poder estatístico da amostra: Considerando um erro alfa de 5%, risco relativo estimado em 2,0, o poder da amostra estimado conforme o tamanho da amostra é apresentado nas tabelas 3.

Tabela 3: Poder estatístico estimado para misoprostol

Desfecho	Nível de significância	n expostos *	Frequência* %	Razão*	RR	Poder
Prematuridade	0,05	120	17	40:1	2,0	0,99
Baixo peso ao nascer	0,05	120	9,6	40:1	2,0	0,88
Malformação congênita	0,05	120	1,7	40:1	2,0	0,35
Óbito fetal	0,05	120	1,9	40:1	2,0	0,37
Óbito neonatal	0,05	120	2,9	40:1	2,0	0,40

\* Dados obtidos a partir do EBDG

### Principais Medidas:

Variável preditora: misoprostol

Variáveis de desfecho: idade gestacional, peso ao nascer, malformação congênita, óbito neonatal

Outras variáveis: idade, cor da pele, escolaridade, situação conjugal, número de filhos, planejamento da gravidez, tabagismo, diabetes mellito gestacional, hipertensão arterial.

As medidas utilizadas no estudo são as medidas padronizadas no EBDG. Os dados sobre o uso do misoprostol foram obtidos durante a fase I, através da pergunta “Para saber se estava grávida, a usou algum tipo de remédio para vir a menstruação?” Os dados sobre os desfechos foram obtidos dos registros dos prontuários da gestante e do recém-nascido, obtidos nas fase III e IV.

Cronograma básico:

	2005									2006		
	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar
<b>Revisão Bibliográfica</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
<b>Defesa do projeto</b>		X										
<b>Organização do banco de dados</b>		X	X	X								
<b>Análise dos dados</b>				X	X	X	X	X				
<b>Elaboração dos artigos</b>							X	X	X			
<b>Encaminhamento da tese ao PPG</b>										X		
<b>Elaboração da apresentação</b>											X	
<b>Defesa da tese</b>												X

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Batista Filho, M. and Rissin, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saude Publ* 19[Suppl], 181-91. 2005.
- Bonati, M., Bortolus, R., Marchetti, F., Romero, M., and Tognoni, G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *European Journal of Clinical Pharmacology* 38[4], 325-28. 1990.
- Bonnema, J. and Dalebout, J. A. The abuse of high dose estrogen/progestin combination drugs in delay of menstruation: the assumptions and practices of doctors, midwives and pharmacists in a peruvian city. *Soc Sci Med* 34[3], 281-89. 1992.
- Brasil, R., Coêlho, H. L. L., D'Avanzo, B., and La Vecchia, C. Misoprostol and Congenital Anomalies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 9, 401-03. 2000.
- Christian, P., Khatry, S. K., Katz, J., and et al. Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomised community trial. *BMJ* 326, 571-74. 2003a.
- Christian, P., West Jr, K. P., Khatry, S. K., Leclercq, S. C., Pradhan, E. K., Katz, J., Shrestha, S. R., and Sommer, A. Effects of maternal micronutrient supplementation on fetal loss and infant mortality: a cluster-randomized trial in Nepal. *Am J Clin Nutr* 78, 1194-202. 2003b.
- Coêlho, H. L. L., Teixeira, A. C., Santos, A. P., and et al. Misoprostol and ilegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 341, 1261-63. 1993.
- Coelho, K-E. F. A, Sarmiento, M. F., Veiga, C. M., Speck-Martins, C. E., Safatle, H. P. N., Castro, C. V., and Niikawa, N. Misoprostol embryotoxicity: clinical evaluation of fifteen patients with arthrogryposis. *Am J Med Genet* 95, 297-301. 2000.
- Cosgwell, M. E., Parvanta, I., Ickes, L., Yip, R., and Brittenham, G. M. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 78, 773-81. 2003.
- Costa, S. H. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 63[suppl], 131-39. 1998.
- Costa, S. H. and Vessey, M. P. Misoprostol and ilegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 341, 1258-51. 1993.
- Cuervo, L. G. and Mahomed, K. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy (Cochrane Review). *The Cochrane Library* CD003094[2]. 2004.
- Czeizel, A. E. Prevention of congenital abnormalities by periconcepcional multivitamin supplementation. *BMJ* 306, 1645-48. 1993.
- Fonseca, W, Alencar, A. J. C., Mota, F. S. B., and Coêlho, H. L. L. Misoprostol and congenital malformations. *The Lancet* 338, 56. 1991.

- Fonseca, W, Misago, C., Correia, L. L., Parente, J. A. M., and Oliveira, F. C. Determinantes do aborto provocado entre mulheres admitidas em hospitais em localidades da região Nordeste do Brasil. 1996.
- Fonseca, W, Misago, C., Freitas, P., Santos, E., Fernandes, L., and Correia, L. Características sócio-demográficas, reprodutivas e médicas de mulheres admitidas por aborto em hospital da Região Sul. *Cadernos de Saúde Pública* 14[2], 279-86. 1998.
- Galloway, R., Dusch, E., Elder, L., and et al. Women's perceptions of iron deficiency and anemia prevention and control in eight developing countries. *Social Science & Medicine* 55, 529-44. 2002.
- Genest, D. R., Di Salvo, D., Rosenblatt, M. J., and Holmes, L. B. Terminal transverse limb defects with tethering and omphalocele in a 17 week fetus following first trimester misoprostol exposure. *Clinical Dysmorphology* 8, 53-58. 1999.
- Goldberg, A. B, Greenberg, B. S., and Darney, P. D. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 344, 38-46. 2001.
- Gonzalez, C. H., Vargas, F. R., Perez, A. B. A, and et al. Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven brazilian children associated with misoprostol use in first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 47, 59-64. 1993.
- Grimes, D. A. Unsafe abortion: the silent scourge. *British Medical Bulletin* 67, 99-113. 2003.
- Guerra, E. M., Barreto, O. C. O., Pinto, A. V., and Castellão, K. G. Prevalência de deficiência de ferro em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil. Etiologia da anemia. *Revista de Saúde Pública* 26, 89-95. 1992.
- Hemminki, E. and Rimpelä, U. A randomized comparison of routine versus selective iron supplementation during pregnancy. *Journal of American College of Nutrition* 10[1], 3-10. 1991.
- Katz, J., West Jr, K. P., Khatry, S. K., Pradhan, E. K., Leclerq, S. C., Christian, P., and et al. Maternal low-dose vitamin A or b-carotene supplementation has no effect on fetal loss and early infant mortality: a randomized cluster trial in Nepal. *Am J Clin Nutr* 71, 1570-76. 2000.
- Ladipo, O. A. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *Am J Clin Nutr* 72[Suppl], 280-90. 2000.
- Loureiro, D. C. and Vieira, E. M. Aborto: conhecimento e opinião de médicos dos serviços de emergência de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, sobre aspectos éticos e legais. *Cadernos de Saúde Pública* 20[3], 679-88. 2004.
- Lumley, J., Watson, L., Watson, M., and Bower, C. Periconcepcional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *The Cochrane Library* [2]. 2005. Oxford, Update Software.
- Mahomed, K. Iron supplementation in pregnancy. *The Cochrane Library* [3]. 2003. Oxford, Update Software.
- Makrides, M., Crowther, C. A., Gibson, R. A., Gibson, R. S., and Skeaff, C. M. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 78, 145-53. 2003.

- Melo, J. M. ed. *Dicionário de Especialidades Farmacêuticas*. Editora de Publicações Científicas . 2004. Rio de Janeiro.
- Mengue, S. S., Schenkel, E. P., Duncan, B. B., and Schmidt, M. I. Uso de medicamentos por gestantes em seis capitais brasileiras. *Rev Saúde Pública* 35[5], 415-20. 2001.
- Milman, N., Bergholt, T., Eriksen, L., and et al. Iron prophylaxis during pregnancy - How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20 - 80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84, 238-47. 2005.
- Ministério da Saúde. *Política Nacional de Alimentação e Nutrição*. Secretaria de Atenção à Saúde and Departamento de Atenção Básica. Brasília, Ministério da Saúde 2003.
- Ministério da Saúde. *Secretaria de Políticas de Saúde*. 3 ed. *Assistência pré-natal: normas e manuais técnicos*. Brasília, Ministério da Saúde 2000. 56 p.
- Misago, C., Fonseca, W., Correia, L. L., and et al. Determinants of abortion among women admitted to hospitals in Fortaleza, North Eastern Brazil. *Int J Epidemiol* 27, 833-39. 1998.
- Nordeng, H., Eskild, A., Nesheim, B. I., Aursnes, I., and Jacobsen, G. Guidelines for iron supplementation in pregnancy: compliance among 431 parous Scandinavian women. *Eur J Clin Pharmacol* 59, 163-68. 2003.
- Osrin, D., Vaidya, A., Shrestha, Y., Baniya, R. S., Manandhar, D. S., Adhikari, R. K., Filteau, S., Tomkins, A., and Costello, A. M. de L. Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on birthweight and gestational duration in Nepal: double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 365, 955-62. 2005.
- Pastuszak, A. L., Shüler, L., and Speck-Martins, C. E. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' Syndrome in infants. *N Engl J Med* 338, 1881-85. 1998.
- Pena-Rosas, J. P., Nesheim, M. C., Garcia-Casal, M. N., Crompton, D. W. T., Sanjur, D., Viteri, F. E., Frongillo, E. A., and Lorenzana, P. Intermittent iron supplementation regimens are able to maintain safe maternal hemoglobin concentrations during pregnancy in Venezuela. *J.Nutr.* 134, 1099-104. 2004.
- Ramakrishnan, U., González-Cossío, T., Neufeld, L. M., Rivera, J., and Martorell, R. Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomized community trial. *BMJ* 326, 571-74. 2003.
- Raman-Wilms, T., Tseng, A. L., Wighardt, S., and et al. Fetal genital effects of first-trimester sex hormones exposures: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 85, 141-49. 1995.
- Rumbold, A., Middleton, P., and Crowther, C. A. *Vitamin supplementation for preventing miscarriage*. The Cochrane Library [2]. 2005. Oxford, Update Software.
- Schönhöfer, P. S. Misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations. 2005.
- Schüler, L., Ashton, P. W., and Sanseverino, M. T. V. Teratogenicity of misoprostol. *The Lancet* 339, 437. 1992.
- Schüler, L., Pastuszak, A. L., Sanseverino, M. T. V., and et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reproductive Toxicology* 13, 147-51. 1999.

- Shepard, T. H. Möbius syndrome after misoprostol: a possible teratogenic mechanism. *Lancet* 346, 780. 1995.
- Song, J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 55, 503-10. 2000.
- Vahratian, A., Siega-Riz, A. M., Savitz, D. A., and Thorp, J. M. Multivitamin use and the risk of preterm birth. *Am J Epidemiol* 160, 886-92. 2004.
- Vargas, F. R. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 95, 302-06. 2000.
- World Health Organization. The prevalence of anaemia in women. A tabulation of available information 2 ed. 1-73. 1992. Geneva, WHO.
- World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. 1-114. 2001. Geneva, WHO.
- Wulff, M. and Ekström, E. C. Iron supplementation during pregnancy in Sweden: to what extent is the national recommendation followed? *Acta Obstet Gynecol Scand* 82, 628-35. 2003.

## **ANEXO B – Termo de Compromisso**

## **Termo de compromisso para utilização de dados**

Título do Projeto: Medicamentos utilizados durante a gravidez e potenciais efeitos adversos

A autora do presente projeto de pesquisa se compromete a manter o anonimato dos pacientes existentes na base de dados do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional. Concorde, igualmente, que as informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, de maneira ética e responsável.

Porto Alegre, junho de 2005.

Tatiane da Silva Dal Pizzol